

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. von Bergwelt-Baildon

Prädiktive und prognostische Faktoren bei  
gastrointestinalen Tumoren am Beispiel des  
metastasierten kolorektalen Karzinoms sowie  
beim operablen Adenokarzinom des Magens  
und des ösophagogastralen Übergangs

Habilitationsschrift  
zum Erwerb der Lehrbefähigung für Innere Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Dr. med. Christoph Schulz  
aus Duisburg  
2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>3</b>
<b>ABBILDUNGEN .....</b>	<b>6</b>
<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
<b>HINTERGRUND I .....</b>	<b>9</b>
DAS METASTASIERTE KOLOREKTALKARZINOM .....	9
<b>EVALUATION DES PRÄDIKTIVEN UND PROGNOTISCHEN EINFLUSSES DES UGT1A1-POLYMORPHISMUS UNTER IRINOTECAN .....</b>	<b>16</b>
<b>PROGNOTISCHE FAKTOREN BEI LEBERLIMITIERTEM MCRC .....</b>	<b>25</b>
<b>PROGNOTISCHE UND PRÄDIKTIVE BEDEUTUNG DER LOKALISATION DES PRIMARIUS .....</b>	<b>31</b>
<b>SERUMMARKER ZUR PROGNOSEBESTIMMUNG BEIM OPERABLEN REKTUMKARZINOM.....</b>	<b>35</b>
<b>MAGNESIUMWERTE IM SERUM ALS MÖGLICHER PRÄDIKTIVER FAKTOR BEI EINER ANTI-VEGF-THERAPIE.....</b>	<b>42</b>
<b>HINTERGRUND II .....</b>	<b>49</b>
DAS LOKAL FORTGESCHRITTENE MAGENKARZINOM UND ADENOKARZINOM DES GASTROÖSOPHAGEALEN ÜBERGANGS .....	49
<b>INTENSIVIERTE NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE .....</b>	<b>54</b>
<b>PRÄDIKTIVE SNPS BEI INTENSIVIERTER NEOADJUVANTER CHEMOTHERAPIE .....</b>	<b>63</b>
<b>OPERATIVE ERGEBNISSE UND PERIOPERATIVE MORBIDITÄT .....</b>	<b>71</b>
<b>VERLAUFSBEURTEILUNG MITTELS ENDOSONOGRAPHIE BEI INTENSIVIERTER NEOADJUVANTER CHEMOTHERAPIE .....</b>	<b>79</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>86</b>
<b>DANKSAGUNGEN .....</b>	<b>90</b>
<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>92</b>
<b>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS DER IN DER HABILITATIONSSCHRIFT ZUSAMMENGEFASSTEN PUBLIKATIONEN .</b>	<b>93</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>95</b>

## Abkürzungen

ABCC2	ATP-binding cassette sub-family B member 2
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AK	Antikörper
AP	alkalische Phosphatase
AUC	area under the curve; Fläche unter der Kurve
BER	base excision repair, Basenexzisionsreparatur
betaHCG	beta human chorionic gonadotropin, humanes Choriongonadotropin
BRAF	B-rat fibrosarcoma
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CA 242	Carbohydrate Antigen 242
CA 72-4	cancer antigen 72-4
25-Hydroxy-Vitamin D3	Calcidiol, Calcifediol
CE	Carboxylesterase
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CPS	Combined Positive Score
CRC	kolorektales Karzinom
CR	complete response, komplettes Ansprechen
CRP	C-reaktives Protein
CSS	cancer-specific survival, tumorspezifisches Überleben
CT	Computertomographie
CYFRA 21-1	Cytokeratin-19-Fragmente
DCX	Docetaxel, Cisplatin, Capecitabin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DFS	disease-free survival, erkrankungsfreies Überleben
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure (DNS)
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
DPYD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group-Status
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
ERK	extracellular signal-regulated kinases
ERCC1	Excision repair cross-complementing group-1
ERCC2	Excision repair cross-complementation group-2
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	early tumor shrinkage, frühes Tumorschrumpfen
EUS	endoskopischer Ultraschall, Endosonographie
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
5-FU	5-Fluoruracil

FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded tissue, formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe
5yOS	5-year-overall survival rate, 5-Jahres-Überlebensrate
FOLFOX	Oxaliplatin, 5-FU, FS
FUFIRI	Irinotecan, 5-FU, FS
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
γGT	Gamma Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GSTM1	Glutathion S-Transferase Mu 1
GSTP1	Glutathion S-Transferase Pi 1
GSTT1	Glutathion S-Transferase Theta 1
HDGC	hereditäres diffuses Magenkarzinom
Her2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
HNPCC	hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, Lynch-Syndrom
HR	hazard ratio
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
ITT	intent-to-treat
KPS	Karnofsky performance status
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
LDH	Lactatdehydrogenase
LLD	liver-limited disease, eine auf die Leber begrenzte Erkrankung
LV	Leucovorin
MAPK	mitogen-activated protein Kinase
mCRC	metastasiertes kolorektales Karzinom
mFOLFOX	modifiziertem FOLFOX
mIROX	modifiziertes IROX (Irinotecan, Oxaliplatin)
MSI-H	hochgradig Mikrosatelliten-instabil
MSS	Mikrosatelliten-stabil
MTHFR	Methyltetrahydrofolat-Reduktase
MTR	Homocystein-Methyltransferase, Methionin-Synthase
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
NED	no evidence of disease, kein Anzeichen einer Erkrankung
NER	nucleotide excision repair, Nukleotidexzisions-reparatur
NGS	Next Generation Sequencing
NRAS	Neuroblastoma RAS
non-LLD	non-liver-limited disease, eine nicht auf die Leber begrenzte Erkrankung
OPRT	Orotat-Phosphoribosyl-Transferase
ORR	objective response rate, objektive Ansprechrate, ORR=CR+PR

OS	overall survival, Gesamtüberleben
pCR	complete pathologic response, komplettes pathologisches Ansprechen
PD	progressive disease, fortschreitende Erkrankung
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1, CD274
PD-L2	Programmed cell death 1 ligand 1, CD273
PFS	progression-free survival, progressionsfreies Überleben
PPA	per-protocol analysis
PR	partial response, partielles Ansprechen
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	rat sarcoma
RFA	Radiofrequenzablation
RFS	relapse-free survival, rezidivfreies Überleben
RNA	ribonucleic acid, Ribonukleinsäure (RNS)
RR	response rate, Ansprechrage
SAA	Serum Amyloid A
SAE	serious adverse event, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
SD	stable disease, stabile Erkrankung
SD	standard deviation, Standardabweichung
SIRT	Selektive Interne Radio-Therapie
SNP	single nucleotide polymorphism; Einzelnukleotid-Polymorphismus
SUV	standardized uptake value
TP	Thymin-Phosphorylase
TRMP6-Ionenkanal	Transient Receptor Member Potential-6-Ionenkanal
TS	Thymidylat-Synthase
TS3utrdel	3'-untranslated region TS Deletion
TS5utr tandem repeat	5'-untranslated region TS Tandem Wiederholung
TTF	time to treatment failure, Zeit bis zum Therapieversagen
TTP	time to progression, Zeit bis zum Progress
NER	nucleotide excision repair
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferase
UGT1A1	Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1
UMPS	Uridinmonophosphat-Synthetase
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
XRCC1	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 1

## Abbildungen

Abb. 1	Irinotecan Metabolismus	S. 17
Abb. 2	UGT1A1 Polymorphismus	S. 18
Abb. 3	Elektrophorese, Beispiel aus der Promotor-Region des UGT1A1 Gens	S. 19
Abb. 4	Patientencharakteristika und UGT1A1 Status	S. 20
Abb. 5	Nicht-hämatologische Toxizität und Genotyp	S. 20
Abb. 6	Zeit bis Progression und Genotyp	S. 21
Abb. 7	Gesamtüberleben und Genotyp	S. 21
Abb. 8	Therapieansprechen und Überleben nach Subgruppe	S. 27
Abb. 9	Überleben nach Köhne-Score und FIRE-Score	S. 28
Abb. 10	Überleben nach Leberresektion, bei LLD und non-LLD	S. 29
Abb. 11	Therapieansprechen in Abhängigkeit von der Tumorlage	S. 32
Abb. 12	Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlage	S. 33
Abb. 13	Patientencharakteristika Rektumkarzinom	S. 36
Abb. 14	Überleben nach Stadium und CEA-Wert	S. 38
Abb. 15	Überleben nach Stadium und SAA-Wert	S. 39
Abb. 16	Überleben nach Stadium und CEA-SAA-Risikogruppe	S. 40
Abb. 17	EGFR-abhängige Magnesium-Reabsorption in der Niere	S. 43
Abb. 18	Zeitabhängige Veränderung von Magnesium	S. 45
Abb. 19	Überleben in Abhängigkeit vom Magnesiumabfall in Woche 6	S. 46
Abb. 20	Patientencharakteristika NeoFLOT-Studie	S. 56
Abb. 21	Pathologisches und histopathologisches Ansprechen	S. 57
Abb. 22	Überleben nach intensivierter neoadjuvanter Therapie	S. 59
Abb. 23	Toxizität NeoFLOT-Studie	S. 60
Abb. 24	Enzyme des 5-FU-/Folat-/Methionin-Metabolismus	S. 64
Abb. 25	Enzyme des BER- und NER-Pathway	S. 65
Abb. 26	Assoziation von SNPs von ERCC2 mit hämatologischer Toxizität	S. 67
Abb. 27	Assoziation von SNPs von MTR mit nicht-hämatologischer Toxizität	S. 68
Abb. 28	Assoziation eines SNPs von OPRT mit Überleben und Ansprechen	S. 69
Abb. 29	Patientencharakteristika Analyse der perioperativen Morbidität	S. 72
Abb. 30	Postoperativer pathologischer Befund	S. 74
Abb. 31	Postoperative Morbidität	S. 75
Abb. 32	Einfluss der intensivierten neoadjuvanten Chemotherapie auf die perioperative Morbidität	S. 76
Abb. 33	Posttherapeutische Tumorveränderungen im EUS	S. 81
Abb. 34	Korrelation der Tumorreduktion im EUS mit Überleben und Ansprechen	S. 82

## Einleitung

Die vorliegende kumulative Habilitation ist in der Arbeitsgruppe Onkologie von Herrn Prof. Dr. med. Volker Heinemann in der Medizinischen Klinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München am Klinikum Großhadern (ehemaliger Direktor Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann, jetziger Direktor Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt-Baildon) entstanden.

Neben dem Schwerpunkt Pankreaskarzinom beschäftigt sich die Arbeitsgruppe seit vielen Jahren mit der Behandlung des kolorektalen Karzinoms (CRC). Zusätzlich zur Durchführung von Therapieoptimierungsstudien liegt hier ein Fokus auf der translationalen Forschung und der Untersuchung von prognostischen und prädiktiven Faktoren sowie Biomarkern. Hier besteht eine langjährige und fruchtbare Kooperation mit dem Institut für Pathologie (Direktor Prof. Dr. med. Thomas Kirchner) und dem Institut für Laboratoriumsmedizin (ehemalige Arbeitsgruppenleiterin Frau Dr. med. Petra Stieber).

Im ersten Teil der vorgelegten Arbeit werden zunächst Arbeiten zum CRC zusammengefasst. Anhand von Subgruppenanalysen einer Phase III-Studie zur Erstlinienbehandlung beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) wird der Einfluss eines Genpolymorphismus auf Effektivität und Toxizität beleuchtet. Weitere Analysen in Patientenkohorten dieser Studie betreffen klinische prognostische Faktoren der sekundären Metastasenresektion und den Stellenwert der Lage des Tumors. In einer Kohorte von Patienten mit Rektumkarzinom wurde der prognostische Stellenwert von Serummarkern untersucht. Eine weitere Arbeit wertet das Auftreten von Hypomagnesiämien und ihren Einfluss auf Therapieansprechen und Überleben unter einer Chemotherapie mit monoklonalen Antikörpern bei Patienten mit mCRC unter einer Erstlinientherapie aus.

Mit der Durchführung der NeoFLOT-Studie zur Behandlung des operablen Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs (AEG) gelang die Etablierung eines weiteren Behandlungsschwerpunkts der Arbeitsgruppe. In dieser Studie wurde der Stellenwert einer eskalierten neoadjuvanten Chemotherapie und ihr Einfluss auf das histopathologische Ansprechen, die Toxizität sowie das Überleben der Patienten untersucht. In einer Subgruppe dieser multizentrischen Phase II-Studie erfolgte die Bestimmung diverser Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs, engl. single nucleotide polymorphism) von Chemotherapie-verstoffwechselnden Enzymen und eine Analyse in Hinblick auf ihr prädiktives und prognostisches Potential. Eine weitere Arbeit, die in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (Direktor Prof. Dr. med. Jens

Werner) entstanden ist, vergleicht die perioperativen Komplikationen von mit intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten und nach Standard behandelten und nicht vorbehandelten Patienten. Weitere Daten aus einer Kohorte der NeoFLOT-Studie beleuchten den Stellenwert einer endosonographischen Verlaufsuntersuchung nach intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie.

Nach jeweils einer Einleitung zur Epidemiologie, Pathologie, Klinik, Diagnostik und Therapie von CRC sowie dem Adenokarziom von Magen und AEG erfolgt die Diskussion der jeweiligen Arbeiten. Hierbei wird eine Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext vorgenommen und der Stellenwert im Fachgebiet erläutert. Die Arbeit schließt mit einer Zusammenfassung mit kritischer Bewertung und Ausblick.



## Hintergrund I

### Das metastasierte Kolorektalkarzinom

Mit einer Inzidenz von 51/100.000 bei Männern und 32/100.000 bei Frauen im Jahr 2016 ist das CRC der bei Männern nach dem Bronchial- und Prostatakarzinom dritthäufigste und bei den Frauen nach dem Mammakarzinom zweithäufigste Tumor in Deutschland (RKI, 2020a, RKI, 2020d). Die Inzidenz in Nordeuropa und Nordamerika liegt deutlich höher als in asiatischen und afrikanischen Populationen (Brenner and Chen, 2018). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 72 Jahren, bei Frauen bei 76 Jahren (RKI, 2020a).

Die klassische Tumorgenese erfolgt nach einer Adenom-Karzinom-Sequenz, bei der im Rahmen eines mehrschrittigen Prozesses genetische und epigenetische Alterationen zur Tumorentstehung führen (Fearon and Vogelstein, 1990). Etwas mehr als die Hälfte der CRC entstehen sporadisch, 1/3 der Patienten hat eine positive Familienanamnese, die restlichen Tumoren entstehen auf dem Boden eines hereditären non-polypösen kolorektalen Karzinoms (HNPCC, Lynch-Syndrom), der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) oder weiterer Syndrome (Jasperson et al., 2010).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt bei 20% der Patienten bereits ein metastasiertes Tumorstadium vor (Qiu et al., 2015). Typischerweise findet sich in erster Linie eine hepatische und/oder pulmonale Metastasierung, weniger häufig lymphatische, ossäre, peritoneale oder ZNS-Metastasen (Qiu et al., 2015, Huguenot et al., 2014). Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-year-overall survival rate, 5yOS) über alle Stadien liegt bei ca. 60% und ist maßgeblich durch die (metastatische) Tumorlast und das Ansprechen auf die Therapie beeinflusst (RKI, 2020a).

Wesentliche Säulen der Therapie sind neben der Systemtherapie (Chemotherapie, Antikörper, neue Substanzen wie Tyrosinkinaseinhibitoren) die Chirurgie (Resektion von Primarius und Metastasen) sowie strahlentherapeutische und interventionelle Verfahren (stereotaktische Bestrahlung, Radiofrequenzablation (RFA), Selektive Interne Radio-Therapie (SIRT)) (S3-Leitlinie, 2019a).

Nachdem in historischen Kollektiven lediglich eine Unterteilung in „metastasiert“ und „nicht - metastasiert“ zu finden ist, ist in den letzten Jahren eine zunehmende Differenzierung in Subgruppen vorgenommen worden. Neben dem Alter und Performance-Status spielen das Metastasierungsmuster (oligometastatisch vs. dissimierte Metastasierung), die Anzahl der Metastasen, der Metastasierungsort, eine mögliche (sekundäre) Resektabilität und die Tumorbilogie eine Rolle und haben maßgeblich Einfluss auf die Behandlung. Die aktuelle

Leitline der ESMO unterscheidet in einem früheren Ansatz 4 Gruppen der klinisch fitten Patienten mit mCRC (Van Cutsem et al., 2016):

- Gruppe 0: klar R0-resezierbare Leber-oder Lungenmetastasen
- Gruppe 1: potentiell resektable Leber-oder Lungenmetastasen nach Ansprechen auf eine Konversionstherapie
- Gruppe 2: nicht resektable multiple Metastasen, tumorassoziierte Symptome, geeignet für intensive Chemotherapie
- Gruppe 3: nicht resektable multiple Metastasen, asymptomatisch, nicht geeignet für intensive Chemotherapie

Eine neuere Unterteilung stratifiziert die klinisch fitten Patienten nach klinischer Präsentation und Therapieziel in zwei Gruppen (Van Cutsem et al., 2016):

- Gruppe 1:  
klinische Präsentation:  
A) Konversion und Erreichen von „no evidence of disease“ (NED)  
B) drohender klinischer Druck, bevorstehende Organdysfunktion, schwere tumorassoziierte Symptome.  
Behandlungsziel:  
A) Zytoreduktion, gefolgt von R0-Resektion, NED wird durch lokale und ablativ Verfahren erreicht  
B) Verbesserung der Symptome und Verhinderung einer raschen Verschlechterung, verlängertes Überleben
- Gruppe 2:  
klinische Präsentation:  
asymptomatisch, kein klinischer Druck, keine Resektion möglich  
Behandlungsziel:  
Krankheitskontrolle und verlängertes Überleben

Die systemische Therapie des mCRC in der Erstlinie beinhaltet klassische Chemotherapeutika und Antikörper. Die zum Verständnis der vorliegenden Arbeit wichtigen Substanzen werden im Folgenden mit ihrem Einsatz, den jeweiligen Kombinationstherapien, Effektivitätsdaten, Nebenwirkungen und möglichen Markern erläutert.

Die Behandlung des mCRC mit 5-Fluoruracil (5-FU) in Kombination mit Leucovorin (LV) war historisch zunächst als Bolusgabe der Substanzen mit oder ohne 24h-Dauerinfusion appliziert

worden, sind aber aufgrund von Toxizität, Wirksamkeit und Praktikabilität in dieser Form obsolet (Poon et al., 1991, Ardalan et al., 1991). Modernere Schemata werden als infusionales 5-FU mit LV-Bolus als Infusion mit Dauerinfusion eingesetzt (Weh et al., 1994). Eine zugelassene Alternative bei der Behandlung des CRC ist Capecitabin, ein orales Prodrug, bei dem 5-FU in einem mehrschrittigen Prozess freigesetzt und über das Enzym Thymidinphosphorylase in die aktive Form überführt wird. Häufige Nebenwirkungen von 5-FU sind unter anderem Mucositis, Emesis, Diarrhoe sowie toxische Knochenmarksdepression, während bei Capecitabin typischerweise ein Hand-Fuß-Syndrom auftreten kann. Ein möglicher Grund für das Auftreten von verstärkten Nebenwirkungen unter einer 5-FU-haltigen Behandlung ist ein genetisch bedingter Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), einem für den Abbau von 5-FU wichtigen Enzym. In einem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) vom Juni 2020 empfiehlt die Fachgesellschaft aufgrund einer Empfehlung der European Medicines Agency (EMA) eine Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Testung vor Einsatz von 5-FU oder Prodrugs (DGHO, 2020, EMA, 2020). Die vier häufigsten genetischen Varianten im Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen (DPYD) sollen mit dem Ziel getestet werden, einen differenzierten und risiko-adaptierten Therapiealgorithmus zu ermöglichen (DGHO, 2020). Weitere potentielle Biomarker, die im Rahmen von klinischen Studien untersucht wurden, sind u.a. die Thymidylat-Synthase (TS) und die Thymidin-Phosphorylase (TP) und zeigen mögliche Assoziationen zu Ansprechen und Toxizität (Salonga et al., 2000, Metzger et al., 1998, Castro-Rojas et al., 2017).

Das Platinderivat Oxaliplatin ist seit 1999 in Deutschland für die Erstlinientherapie des mCRC zugelassen. In Kombination mit 5-FU/LV oder Capecitabin sind Ansprechraten bis über 50 % bei einem medianen Überleben von bis zu 20,5 Monaten möglich geworden (Giacchetti et al., 2000, Ducreux et al., 2011). Bei geringer hämatologischer Toxizität besteht die oft dosislimitierende Hauptnebenwirkung aus akuten und kumulativen neuropathischen Symptomen mit einer persistierenden peripheren Polyneuropathie. Excision repair cross-complementing group-1 (ERCC1) als Teil des nucleotide excision repair (NER)-Stoffwechselwegs wird eine essentielle Rolle bei der DNA-Reparatur nach platinhaltiger Therapie zugeschrieben (Rao et al., 2019). Eine veränderte Genexpression auf dem Boden von SNPs hat bei verschiedenen Studienpopulationen eine Assoziation mit dem klinischen Ansprechen unter oxaliplatinhaltiger Therapie gezeigt (Yin et al., 2011).

Als weitere Substanz bei der Behandlung des mCRC kommt das Camptothecin-Derivat Irinotecan sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinie zum Einsatz. Typischerweise kombiniert mit 5-FU oder Prodrugs führen Regime wie FOLFIRI und CAPIRI zu Ansprechraten von über 50% und medianen Überlebenszeiten von bis zu 23 Monaten (Kohne et al., 2005, Fuchs et al., 2007, Douillard et al., 2000). Als Nebenwirkungen sind neben Hämatotoxizität und Hepatotoxizität vor allem akute Diarrhoe und das akute cholinerge Syndrom bekannt. Die Substanz wirkt als intrazellulärer Hemmer der Topoisomerase-I. Die Inaktivierung des aktiven Metaboliten SN-38 wird über Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) vermittelt. In vielen Arbeiten konnte bisher ein Zusammenhang zwischen einem Genpolymorphismus im UGT1A1-Gen und der Inzidenz toxischer Nebenwirkungen sowie der Glucuronidierung von SN-38 gezeigt werden (Toffoli et al., 2006, Ando et al., 1998).

Als Therapiestandard gilt heutzutage für das Gros der Patienten mit mCRC eine Kombinationschemotherapie ergänzt um monoklonale Antikörper, die gegen den Epidermal growth factor receptor (EGFR) oder den Vascular endothelial growth factor (VEGF) gerichtet sind (Modest et al., 2014a).

Vor dem Hintergrund der Daten aus der CRYSTAL-Studie wurde dem monoklonalen Anti-EGFR-Antikörper (AK) Cetuximab eine Zulassung für das Vorliegen des Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS)-Wildtyp (Exon 2) erteilt. In der Studie konnten bei den Wildtyp-Patienten in Kombination mit einem FOLFIRI-Backbone im Vergleich zum Kontrollarm ohne AK-Gabe die Ansprechraten um ein Drittel und das mediane OS um 4 Monate gesteigert werden (Van Cutsem et al., 2009). Die Ergebnisse einer Phase II-Studie, bei der Cetuximab in Kombination mit FOLFOX gegeben wurde, zeigten einen ausbleibenden Benefit und sogar eine Prognoseverschlechterung bei Patienten mit rat sarcoma (RAS)-Mutation, so dass Cetuximab nur nach Testung bei all-RAS-Wildtyp eingesetzt werden sollte (Bokemeyer et al., 2015, Bokemeyer et al., 2011). Neben dem Auftreten von Fatigue, Akutreaktionen bei der Applikation, Durchfall und Mucositis besteht eine Hauptnebenwirkung aus einem akneiformen Exanthem von Gesicht und Brust (Van Cutsem et al., 2009, Bokemeyer et al., 2011).

Panitumumab ist ebenfalls gegen EGFR gerichtet und weist als voll humanisierter EGFR-Antikörper ein vergleichbares Nebenwirkungsspektrum wie Cetuximab auf. Die Zulassung besteht für Patienten mit RAS-Wildtyp. In einer Auswertung der PRIME-Studie, bei der der Neuroblastoma RAS (NRAS)/KRAS- und B-rat fibrosarcoma (BRAF)-Status der Patienten

berücksichtigt wurde, konnte ein medianes OS für Patienten mit RAS-Wildtyp und BRAF-Wildtyp-Tumoren von über 28 Monaten gezeigt werden und erreichte damit zu Cetuximab vergleichbare OS-Daten (Douillard et al., 2013).

Bevacizumab als anti-VEGF-Therapie für das mCRC ist aufgrund der Daten einer Studie mit über 800 Patienten mit bisher unbehandelten mCRC zugelassen worden. Durch die Hinzunahme des AK zu einer Chemotherapie nach dem IFL (Irinotecan, 5-FU, LV)-Schema konnten sowohl die Ansprechrate als auch das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und OS signifikant gesteigert werden (Hurwitz et al., 2004). Auch in Kombination mit einer oxaliplatinhaltigen Doublette ist Bevacizumab eine effektive Erstlinientherapie beim mCRC. In der NO 16966-Studie konnte durch die Hinzunahme des AK eine signifikante Steigerung des medianen PFS um 1,4 Monate gezeigt werden (Saltz et al., 2008). Typische Nebenwirkungen von Bevacizumab sind gastrointestinale Perforationen, Blutungen, arterielle und venöse thrombotische Komplikationen, arterielle Hypertonie und Proteinurie (Saltz et al., 2008, Hurwitz et al., 2004).

Die aktuelle S3-Leitlinie zum CRC unterscheidet im Kapitel 9.3 bei der Wahl einer optimalen Erstlinientherapie als Entscheidungsebenen i) den Allgemeinzustand (im Sinne einer Behandlungsfähigkeit), ii) die Krankheitsausdehnung (im Sinne resektabel, potentiell resektabel, Oligometastasierung, disseminierte Metastasierung) und iii) die Molekularbiologie des Tumors (im Sinne einer optimalen zielgerichteten Behandlung) (S3-Leitlinie, 2019a). Die in der Leitlinie für die Regelversorgung geforderte molekularpathologische Charakterisierung des Tumors umfasst die Analysen des Mutationszustands der RAS-Gene KRAS und NRAS (Exone 2, 3 und 4), des BRAF-Gens (Exon 15) sowie die Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität (MSS, Mikrosatelliten-stabil; MSI-H, hochgradig Mikrosatelliten-instabil) (S3-Leitlinie, 2019a). Der klinische Stellenwert der BRAF-Mutation, die schlechte Prognose und die damit verbundene Notwendigkeit, eine spezifische Therapie mit Encorafenib einzuleiten, ist durch die Daten der BEACON-Studie gezeigt worden (Kopetz et al., 2019). Während für eine regelhafte Bestimmung keine Indikation besteht, kann im Falle eines Verdachts auf einen Morbus Meulengracht oder andere Bilirubin-Konjugationsstörungen nach der Empfehlung der S3-Leitlinie vor Beginn einer palliativen Chemotherapie mit Irinotecan eine UGT1A1-Genotypisierung vorgenommen werden. Mögliche therapeutische Konsequenz einer polymorphen Genvariante mit reduzierter Genexpression wäre eine Dosisreduktion bzw. ein engmaschiges Therapiemonitoring. Weitere in der Leitlinie

thematisierte molekulare Marker sind DPD, die Testung der Mikrosatelliteninstabilität und die Her2neu-Überexpression (S3-Leitlinie, 2019a).

Auch die ESMO-Konsensus-Leitlinie skizziert eine Implementierung von translationaler Forschung in die Regelversorgung der Patienten. Es findet eine Entwicklung von einer bis dato empirischen Behandlung basierend auf klinisch-pathologischen Charakteristika eines Tumors zu einer dem molekularen Profil der Erkrankung angepassten Behandlung statt (Pezo and Bedard, 2015). In Anlehnung an das Konzept der National Institutes of Health (NIH) Biomarker Definitions Working Group werden Biomarker als Eigenschaften definiert, die objektivierbar gemessen und beurteilt werden können und somit als Indikator von normalen biologischen oder pathologischen Prozessen oder als pharmakologische Antwort auf eine erfolgte therapeutische Intervention zu messen sind (Hierro et al., 2015, Biomarkers Definitions Working, 2001). Im Einzelnen werden hier unterschieden:

- Prognostische Biomarker: geben Informationen über den Ausgang einer Erkrankung unabhängig von der Behandlung
- prädiktive Biomarker: identifizieren Patienten, die einen möglichen Nutzen von einer Therapie haben
- Pharmakodynamische Biomarker: beurteilen die Medikamentensicherheit und Modulierung eines „targeted pathway“
- Surrogat Biomarker: fungieren als Ersatz für einen klinischen Endpunkt
- Monitoring Biomarker: helfen bei der Nachvollziehbarkeit der therapeutischen Effektivität oder eines Krankheitsfortschreitens während der Behandlung

Trotz vieler bereits etablierter prädiktiver und prognostischer Marker in der Onkologie und im Speziellen bei mCRC bestehen weiterhin offene Fragen und Herausforderungen zur weiteren Therapieindividualisierung der Patienten. Die Frage nach einer individuellen Prognose tangiert in erster Linie den Patienten, genauso aber den behandelnden Arzt und mündet in der Überlegung, wie aggressiv eine Therapie ausfallen soll. Prädiktive Marker sollen verhindern, dass Patienten mit einem Medikament behandelt werden, das ihnen nicht hilft oder vielleicht sogar schadet. Bei Risikokonstellationen oder zur Sekundärprophylaxe erlaubt der gezielte Einsatz von Biomarkern Dosisanpassungen von Medikamenten, die sonst zu fatalen Nebenwirkungen führen können. Alternativ zu kostenintensiven Biomarkern und ihrer oft zeitaufwendigen Bestimmung ist mitunter auch der Einsatz von klinischen Scores möglich, welche mit Parametern aus der Routinediagnostik berechnet werden können. Auch ist es eine

wesentliche Aufgabe, Biomarker mit etabliertem klinischen Nutzen von den neuen Biomarkern zu unterscheiden, bei denen das Evidenzniveau bezüglich des klinischen Nutzens unklar ist (Chung and Christianson, 2014).

## Evaluation des prädiktiven und prognostischen Einflusses des UGT1A1-Polymorphismus unter Irinotecan

Irinotecan ist ein effektives Chemotherapeutikum, das in der Erst- und Zweitlinientherapie des mCRC eingesetzt wird (Ulukan and Swaan, 2002, Garcia-Carbonero and Supko, 2002). Daten von historischen Phase II-Studien zeigen im Vergleich mit einer alleinigen Therapie mit 5-FU/LV eine signifikant höhere Ansprechrates und ein verlängertes PFS und OS durch die Hinzunahme von Irinotecan (Saltz et al., 2000, Douillard et al., 2000). Die Daten einer Phase II-Studie mit 360 mCRC-Patienten in der Erstlinie ergaben im direkten Vergleich von FOLFIRI und FOFOX4 keinen signifikanten Unterschied bei Gesamtansprechrates (ORR), Zeit bis zur Progression und OS (Colucci et al., 2005). In neueren Studien mit FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab oder Bevacizumab konnten Tumoransprechrates (response rate, RR) über 60%, ein PFS von bis zu 10 Monaten und ein OS von über 33 Monaten erreicht werden (Van Cutsem et al., 2011, Modest et al., 2014a, Loupakis et al., 2014, Heinemann et al., 2014).

Bei der Substanz Irinotecan handelt es sich um ein Derivat des Pflanzenalkaloids Camptothecin, welches als Inhibitor der intrazellulären Topoisomerase I wirkt (Mathijssen et al., 2001, Hsiang et al., 1985). Die zytostatische Wirkung ist abhängig von Absorption und Metabolismus. Das Prodrug Irinotecan (CPT-11) wird *in vivo* durch die Carboxylesterase (CE) in den aktiven Metaboliten (SN-38) überführt. Dieser wird vom Enzym UGT1A1 zum inaktiven SN-38G überführt, welches über die Galle ausgeschieden wird (Kawato et al., 1991, Iyer et al., 1998). Im Dünndarm können bakterielle  $\beta$ -Glucuronidasen SN-38G zurück in die aktive Form SN-38 konvertieren (Schulz et al., 2009a).

Führende toxische Nebenwirkungen neben der Hämatotoxizität (Neutropenie, febrile Neutropenie) sind nicht-hämatologische Toxizitäten wie Übelkeit, Haarausfall und als eine der Hauptnebenwirkungen von CPT-11 verzögert auftretender Durchfall. Das Risiko und die Ausprägung des Durchfalls korrelieren mit der area under the curve (AUC) von SN-38 sowie der lokalen Konzentration im Darm (Xie et al., 2002). Die Behandlung des verzögert auftretenden Durchfalls besteht aus der Gabe von Loperamid sowie Flüssigkeitssubstitution. Gerade in Verbindung mit Neutropenie, Fieber oder Exsikkose wird regelhaft eine Einweisung in die Klinik notwendig. Daher wurden bereits in der Vergangenheit Versuche unternommen, diese lebensgefährliche Toxizität in Bezug auf Dosis, Applikation und verschiedene Regime von Irinotecan vorherzusagen.



Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2009a, Abbildung 1.

**Abb. 1: Irinotecan Metabolismus:** Das Prodrug Irinotecan (CPT-11) wird über die Carboxylesterase (CE) in seinen aktiven Metaboliten SN-38 überführt. Dieser wird von UGT1A1 zum inaktiven Compound SN-38G abgebaut. SN-38G wird über die Galle ausgeschieden. Im Dünndarm konvertieren bakterielle  $\beta$ -Glucuronidasen SN-38G zurück in die aktive Form SN-38. (Schulz et al., 2009a)

Seit mehr als 10 Jahren rückt hier UGT1A1 in den Fokus der wissenschaftlichen Untersuchungen. Gemäß Innocenti et al. ist ein genetischer Polymorphismus im Metabolismus von Medikamenten dann von Interesse, wenn (i) der metabolische Pathway der Hauptfaktor bei der Medikamenteneliminierung ist, (ii) das Medikament ein enges therapeutisches Spektrum besitzt und (iii) die Pharmakokinetik des Medikaments mit seiner Aktivität oder Toxizität korreliert (Innocenti et al., 2001).

Die menschlichen Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferasen (UGT) unterteilen sich in die beiden Familien UGT1 und UGT2 (Mackenzie et al., 1997). Beim UGT1-Gen sind 13 Isoformen mit jeweils variablen Exon 1 und gemeinsamen Exons 2-5 bekannt. Jedes Exon 1 verfügt über einen eigenen Promotor und ist in die verschiedenen gemeinsamen Exons gespleißt. Das UGT1A1-Gen gehört zu einer Familie von mindestens 12 Transferasen, die auf Chromosom 2 (2q37) kodiert sind (Schulz et al., 2009a, Innocenti et al., 2001). Bei bestehender Substratspezifität der Isoformen ist UGT1A1 verantwortlich für die Glucuronidierung von

Bilirubin und ist Teil des Irinotecan-Stoffwechsels (Maruo et al., 2005). UGT1 wird in Leber und Darm exprimiert (McDonnell et al., 1996, Bock et al., 1999). Das Spektrum der möglichen Varianten im Metabolismus von Bilirubin reicht vom harmlosen und leichten Ikterus beim Gilbert-Meulengracht-Syndrom bis zum potentiell tödlichen Crigler-Najjar-Syndrom (Bosma, 2003). Molekulare Untersuchungen haben gezeigt, dass in der kaukasischen Population das Gilbert-Meulengracht-Syndrom am häufigsten durch einen Polymorphismus im UGT1A1-Gen bedingt ist (Beutler et al., 1998). In Abhängigkeit von der Anzahl der TA-Insertionen in das TATAA-Element der 5'-Promotor-Region wird ein Wildtyp-Genotyp (6/6), ein heterozygoter (6/7) und ein homozygoter Genotyp (7/7) oder UGT1A1\*28 unterschieden (Schulz et al., 2009a). Patienten mit einem Gilbert-Meulengracht-Syndrom erleben mehr toxische Nebenwirkungen unter einer irinotecanhaltigen Chemotherapie (Wasserman et al., 1997). Patienten mit einem heterozygoten oder homozygoten Genotyp exprimieren weniger UGT1A1-Enzym, was zu einer niedrigeren Rate der Bilirubin- und SN-38-Glucuronidierung führt (Ando et al., 1998). Eine Reihe von klinischen Studien hat zeigen können, dass eine Assoziation zwischen dem UGT1A1-Genpolymorphismus und dem Auftreten einer erhöhten Toxizität bei Patienten unter einer irinotecanhaltigen Chemotherapie besteht (Rouits et al., 2004, Iyer et al., 2002, Innocenti et al., 2004, Cote et al., 2007).

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2009a, Abbildung 2.

**Abb. 2: UGT1A1 Polymorphismus:** Das Vorhandensein von 7 TA-Wiederholungen in der Promotorregion von UGT1A1 ist mit einer reduzierten UGT1A1-Aktivität assoziiert, welche zu einer niedrigeren Glucuronidierungsrate von SN-38 zum inaktiven Compound SN-38G führt. Als Folge akkumuliert SN-38 und führt zu einer erhöhten Toxizität.(Schulz et al., 2009a)

In einer der vorliegenden Untersuchung zugrundeliegenden Phase III-Studie zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem CRC wurde Irinotecan in Kombination mit 5-FU/LV oder Oxaliplatin verglichen. Insgesamt wurden 479 Patienten in die beiden Therapiearme modifiziertes (m)IROX (Irinotecan, Oxaliplatin) und FUFIRI (Irinotecan, 5-FU, LV) randomisiert. FUFIRI (Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 2000 mg/m<sup>2</sup>, LV 500 mg/m<sup>2</sup>) wurde q1w über 6 Wochen gegeben, mIROX (Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup>, Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>) an Tag 1, 15 und 29 in einem 7 Wochen-Zyklus (Fischer von Weikersthal et al., 2011). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei PFS, OS und der ORR zwischen den beiden Regimen. Bezüglich der Krankheitskontrollrate erwies sich das FUFIRI-Protokoll als effektiver. Die Rate der höhergradigen Toxizitäten lag insgesamt unter 10% mit Ausnahme von Durchfall, welcher verstärkt im IROX-Arm auftrat.

Eine eigene Arbeit zum Thema wurde in einer Subgruppe der oben genannten FIRE-1-Studie durchgeführt. Nach einem Amendment zur Hauptstudie wurden 105 kaukasische Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und einer Genotypisierung zugeführt. Patienten mit einem bekannten Gilbert-Meulengracht-Syndrom oder DPD-Mangel wurden von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Genotypisierung erfolgte aus Leukozyten des peripheren Bluts. Die Genotypen wurden anhand einer Gen-Sequenz-Analyse der TATAA-Box in der Promotor-Region des UGT1A1-Gens bestimmt. Abbildung 3 zeigt eine Elektrophorese mit den typischen überlappenden Peaks zur Unterscheidung des Wildtyp-Genotyps vom heterozygoten und homozygoten Genotyp.

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2009b, Abbildung 1.

**Abb. 3: Elektrophorese, Beispiel aus der Promotor-Region des UGT1A1-Gens:** A: Kontrolle heterozygoter Genotyp (6/7); B: Patient mit homozygotem Genotyp (6/6); C: Patient mit homozygotem Genotyp (7/7); D: Negativkontrolle. (Schulz et al., 2009b)

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2009b, Tabelle 1.

**Abb. 4: Patientencharakteristika und UGT1A1 Status:** Gender: Geschlecht; Adjuvant pretreatment: adjuvante Vorbehandlung; KPS: Karnofsky performance status; LDH: Lactatdehydrogenase. (Schulz et al., 2009b)

Die Mehrheit der Patienten (49,5%) wies den heterozygoten Genotyp (6/7) auf, 39% waren Wildtyp-Genotyp und 9,5% hatte den homozygoten Genotyp (7/7). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Inzidenz höhergradiger Toxizitäten zwischen den beiden Behandlungsarmen mIROX und FUFIRI. Bezüglich der nicht-hämatologischen Toxizität war die Inzidenz höhergradiger, verzögert auftretender Durchfälle höher bei den Genotypen (6/7) und (7/7) verglichen mit dem Wildtyp (6/6) ohne Erreichen eines statistischen Signifikanzniveaus (13,0% vs. 6,2%,  $p=0,08$ ).

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2009b, Tabelle 6.

**Abb. 5: Nicht-hämatologische Toxizität und Genotyp:** Nausea: Übelkeit; Vomiting: Erbrechen; Diarrhea early: frühzeitig auftretender Durchfall; Diarrhea delayed: verzögert auftretender Durchfall; Mucositis: Mukositis. (Schulz et al., 2009b)

Der Wildtyp-Genotyp (6/6) und die Genotypen (6/7, 7/7) zeigten keinen statistischen Unterschied bezüglich der Zeit bis zur Progression und dem OS. Ebenso ließ sich kein Unterschied bezüglich Dosisreduktionen oder Therapieverzögerungen feststellen (Schulz et al., 2009b).

Die Verteilung der Genotypen in der vorliegenden Untersuchung entsprach den Daten aus der Literatur (Iyer et al., 2002, Font et al., 2003). Vor einer Diskussion eines möglichen Einflusses der UGT1A1-Genotypen auf das Auftreten von Toxizität muss die Auswertung der Toxizität der Hauptstudie vorangestellt werden. Hier zeigte sich eine höhere Inzidenz von verzögert auftretendem Durchfall, Neurotoxizität, Leukozytopenie und Thrombozytopenie im mIROX-

Arm verglichen mit dem mFOLFIRI-Arm. Des Weiteren hatten 7,3% der Patienten, vor allem Patienten mit

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2009b, Abbildung 2.

**Abb. 6: Zeit bis Progression und Genotyp:** Dashed line: gestrichelte Linie; mo: Monate; Probability: Wahrscheinlichkeit; Solid line: durchgezogene Linie; range: Spannweite; WT: Wildtyp. (Schulz et al., 2009b)

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2009b, Abbildung 3.

**Abb. 7: Gesamtüberleben und Genotyp:** Dashed line: gestrichelte Linie; mo: Monate; Probability: Wahrscheinlichkeit; Solid line: durchgezogene Linie; range: Spannweite; WT: Wildtyp. (Schulz et al., 2009b)

Rektumkarzinom, eine vorherige Strahlentherapie erhalten, so dass bei der Entstehung von Durchfall eine lokale Irritation nicht vollständig ausgeschlossen werden kann (Marcuello et al., 2004). Ein möglicher Bias besteht des Weiteren im Ausschluss von Patienten mit einem prätherapeutisch erhöhten Bilirubin-Wert (Ando et al., 2000). Ferner zeigte sich in unserem Kollektiv ein leichtes Ungleichgewicht mit mehr Patienten mit den Genotypen (6/7) und (7/7)

im mFOLFIRI-Arm, so dass eine erhöhte Rate von Durchfällen auch mit einer 5-FU-Exposition zusammenhängen kann.

Wenn auch nicht statistisch signifikant, war die Inzidenz höhergradiger, verzögert auftretender Durchfälle mehr als doppelt so hoch bei den Patienten mit einem homozygoten oder heterozygoten Genotyp verglichen mit Wildtyp-Patienten. Marucello et al. konnte in einem Kollektiv von mCRC-Patienten zeigen, dass signifikant mehr Patienten mit dem homozygoten (70%) und heterozygoten (33%) UGT1A1-Genotyp an schweren Durchfällen litten im Vergleich mit Wildtyp-Patienten (17%) (Marcuello et al., 2004). Auch die Arbeit von Ando et al. stellt den Genotyp UGT1A1\*28 als signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung von schweren Durchfällen heraus (Ando et al., 2000). Eine pharmakogenetische Untersuchung im Rahmen der FOCUS-Studie zeigte hingegen keine Assoziation des UGT1A1\*28-Genotyps mit dem Auftreten von irinotecanbedingter Toxizität (Braun et al., 2009).

Unsere Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz von Leukozytopenie, Anämie oder Thrombozytopenie zwischen den einzelnen Genotypen. Generell kann die hämatologische Toxizität als niedrig betrachtet werden und entspricht den Ergebnissen von vergleichbaren Studien, bei denen Irinotecan in ähnlicher wöchentlicher Dosierung zum Einsatz kam (Massacesi et al., 2006, Carlini et al., 2005). Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie mit mCRC-Patienten, die mit IRIFUFOL (Irinotecan, 5-FU, LV) oder FOLFIRI behandelt wurden, eine signifikante Assoziation von höhergradiger Neutropenie und den Genotypen UGT1A1 (6/7) und (7/7) gezeigt werden (Rouits et al., 2004). In einer chinesischen Studie, bei der Patienten Irinotecan q2w erhielten, war das Auftreten von höhergradiger Neutropenie und neutropenem Fieber signifikant häufiger bei Patienten mit den Genotypen (6/7) und (7/7) beobachtet worden. Ebenso war hier im Gegensatz zu den Wildtyp-Patienten signifikant häufiger eine Dosisreduktion notwendig (Liu et al., 2008). Weitere Daten zum Einfluss des UGT1A1-Genotyps auf die Inzidenz von höhergradiger Neutropenie sind widersprüchlich. In der Arbeit von Innocenti et al. wurde bei den Wildtyp-Patienten kein Fall einer Grad 4 Neutropenie beobachtet, während 50% der Patienten mit dem homozygoten Genotyp (7/7) und 12,5% der Patienten mit dem heterozygoten Genotyp (6/7) eine Grad 4-Neutropenie bei einer Therapie mit Irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> q3w) erlitten (Innocenti et al., 2004). Eine Auswertung der PETACC 3-Studie, bei der Irinotecan in der Dosis 180 mg/m<sup>2</sup> q2w gegeben wurde, sah den Genotyp UGT1A1\*28 als Risikofaktor für das Entstehen einer höhergradigen Neutropenie, allerdings den Hauptprädiktoren Geschlecht,

Alter und Performance Status nachgeordnet (Tejpar et al., 2018). Unter einer Therapie mit Irinotecan als Einzelsubstanz oder als Kombinationschemotherapie mit einer Dosis 350 mg/m<sup>2</sup> q3w oder 180 mg/m<sup>2</sup> q2w wurde ein (nicht signifikant) erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer höhergradigen hämatologischen Toxizität für Patienten mit den Genotypen UGT1A1 (6/7) und (7/7) gesehen (Marcuello et al., 2004).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Literatur zum Stellenwert der UGT1A1-Genotypisierung zur Vorhersage einer irinotecanvermittelten Toxizität größtenteils retrospektiv und teilweise widersprüchlich ist und ein Vergleich durch verschiedene Dosierungen, Regime und Studienpopulationen erschwert wird (Rouits et al., 2004, Marcuello et al., 2004, Innocenti et al., 2004, Braun et al., 2009, Ando et al., 2000). Einzelne Autoren empfehlen die Genotypisierung aufgrund der milden Toxizität nicht bei niedrig dosierter Irinotecan-Gabe, sondern eher bei einer höheren Dosierung (Stewart et al., 2007, Hoskins et al., 2007).

Im untersuchten Kollektiv war die RR zwischen Wildtyp-Genotyp (6/6) und den heterozygoten (6/7) und homozygoten Genotypen (7/7) ähnlich, die Krankheitskontrollrate erschien bei Genotyp (6/7)- und (7/7)-Patienten höher (91,8% vs. 73,0%, p=0,008), ohne Einfluss auf die Zeit bis zum Progress oder das OS. Die in der Literatur für alternative irinotecanhaltige Regime berichteten Angaben für Zeit bis Progress (6,5 – 7,0 Monate) und OS (14,0 – 17,4 Monate) entsprechen unseren Überlebenszeiten, so dass ein Aktivitätsverlust der Therapie durch die Irinotecan-Dosisreduktion ausgeschlossen werden kann (Goldberg et al., 2004, Douillard et al., 2000, Colucci et al., 2005, Ashley et al., 2007). Eine weitere prospektive Studie konnte eine höhere RR bei Patienten mit homozygotem Genotyp (7/7) verglichen mit dem Wildtyp-Genotyp (6/6) vergesellschaftet mit einem in der Tendenz verbesserten OS zeigen (Toffoli et al., 2006). Eine mögliche Erklärung ist die geringere Detoxifikation von SN-38 bei Patienten mit dem (6/7)- oder (7/7)-Genotyp, einem dadurch bedingt höheren Blutspiegel des aktiven Compounds und einer verstärkten zytostatischen Wirkung. Die Daten von Marcuello et al. hingegen zeigen keinen statistisch signifikanten Einfluss des UGT1A1-Genotyps auf das Ansprechen, aber einen Trend zu einem verbesserten OS bei Wildtyp (6/6)-Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem (6/7)- und (7/7)-Genotyp. Eine mögliche Erklärung sind stattgehabte Dosisreduktionen bei aufgetretener höhergradiger Diarrhoe bei Trägern der Variante (Marcuello et al., 2004).

Ein wichtiger Aspekt bei der Genotypisierung von UGT1A1 ist die Ethnizität. Die differente Verteilung der Genotypen und das Vorhandensein von weiteren Genotypen lässt bezweifeln, dass eine alleinige Bestimmung des UGT1A1\*28-Allels in nicht-kaukasischer Population zielführend ist (Schulz et al., 2009a, Minami et al., 2007, Beutler et al., 1998). Auch die Komplexität des Irinotecan-Stoffwechsels, das Vorhandensein von weiteren Polymorphismen von UGT1A1 sowie weitere UGTs (UGT1A7, UGT1A9, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A10) lassen zum aktuellen Zeitpunkt noch keine finalen Schlüsse zu. Alternative metabolische Pathways unter Beteiligung von Cytochrom P450 3A4, der Carboxyesterase, Pumpen der ABC-Transporter-Superfamilie und der Topoisomerase-1 sowie multiple Varianten und Polymorphismen machen einen monokausalen Ansatz zunichte. Während sich eine Testung in Risikokonstellationen (und in Abhängigkeit einer höheren Dosierung) weiterhin anbietet, sollte neben der Bestimmung von UGT1A1 weiterhin auch eine Würdigung von klassischen Risikofaktoren und bekannten Arzneimittelinteraktionen erfolgen (Schulz et al., 2009a, Freyer et al., 2000).



## Prognostische Faktoren bei leberlimitiertem mCRC

Während 25% der Patienten im Stadium IV des CRC diagnostiziert werden (synchrone Metastasierung), entwickeln 50% der Patienten im Verlauf Lebermetastasen (metachrone Metastasierung). Von den Patienten im Stadium IV weisen 85% eine Leberbeteiligung auf, die primär als nicht resektabel angesehen wird (Adam et al., 2012). Die ESMO-Leitlinien empfehlen hier eine Behandlungsstrategie, die auf eine komplette Resektion ausgerichtet ist und bei der sowohl onkologische (prognostische) Kriterien (Anzahl und Größe der Metastasen, extrahepatische Manifestation, Tumorprogression) als auch technische (chirurgische) Faktoren (R0-resektabel, ausreichende Restleberfunktion) bei der Patientenevaluation bedacht werden (Van Cutsem et al., 2016). Eine deutliche Weiterentwicklung in der Leber- und Metastasenchirurgie sowie ein besseres Ansprechen auf effektivere Chemotherapie hat zu einem möglichen Langzeitüberleben für einzelne Patientengruppen geführt (Kopetz et al., 2009, Adam et al., 2001).

Eine Therapie mit verschiedenen Doubletten- und Triplett-Regimen in Kombination mit den Antikörpern Cetuximab und Bevacizumab führte zu einer RR von 57% bis 81%, wodurch eine Resektion der Lebermetastasen bei 26 bis 93% der Patienten erreicht werden konnte (Ye et al., 2013, Wong et al., 2011, Masi et al., 2010, Gruenberger et al., 2015, Gruenberger et al., 2008, Garufi et al., 2010, Folprecht et al., 2010). Einschränkend muss bei einem Vergleich der Studien auf einem Bias durch die Entwicklung effektiver systemischer Therapien im Laufe der Jahre, das unterschiedliche Studiendesign und die erst schrittweise Verankerung der Konversionstherapie in den therapeutischen Algorithmus hingewiesen werden (Van Cutsem et al., 2016). Die aktuelle europäische Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Therapieregimen mit möglichst hoher RR bzw. einer starken Tumorreduktion. Für RAS-Wildtyp-Patienten wird eine Doublette mit anti-EGFR-AK empfohlen, alternativ eine Triplette mit Bevacizumab oder eine Doublette mit Bevacizumab. RAS-mutierte Tumoren sollten mit einer Doublette oder Triplette in Kombination mit Bevacizumab behandelt werden.

Vor dem Hintergrund zunehmender Therapieoptionen für Patienten mit einer metastasierten Erkrankung wurden unterschiedliche Versuche unternommen, prognostische Faktoren zur Therapiewahl zu definieren.

In einer Arbeit mit über 3800 Patienten wurde anhand von 4 klinischen Baseline-Parametern (Eastern Cooperative Oncology Group-Status (ECOG), Leukozytenzahl, alkalische Phosphatase (AP) und Anzahl der Metastasen) ein klinischer Score erarbeitet. Anhand dieses Scores und

der Einteilung der Patienten in 3 klinische Risikogruppen sollte u.a. eine Stratifizierung in randomisierten Studien erleichtert werden (Kohne et al., 2002). Bei eingeschränkter Anwendbarkeit und prognostischer Aussagekraft wurde von einer französischen Arbeitsgruppe ein System mit 3 Risikogruppen vorgestellt, das anhand der beiden prognostischen Faktoren LDH und WHO-Performance Score berechnet werden kann (Okada et al., 2012, Ishibashi et al., 2012, Chibaudel et al., 2011). Auch ein weiterer Versuch der Validierung des Köhne-Scores unter Berücksichtigung von Patienten, die Chemotherapie in Kombination mit zielgerichteten Therapeutika erhielten, bleibt ohne Erfolg. Die Autoren schlagen den WHO-Performance Score und die Leukozytenzahl als mögliche prognostische Faktoren für das Überleben vor (Desot et al., 2013).

Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegende Arbeit durchgeführt. Zunächst sollte eine Überlebensabfrage der FIRE-1-Studie bezüglich der Patienten nach sekundärer Resektion von Lebermetastasen, einer auf die Leber begrenzten Erkrankung (liver-limited disease; LLD)) und einer nicht auf die Leber begrenzten Erkrankung (non-LLD) durchgeführt werden. Anschließend sollten anhand der klinischen Charakterisierung von LLD- und non-LLD-Patienten mögliche prognostische Faktoren bei einer LLD evaluiert werden (Giessen et al., 2013).

In die FIRE-1-Studie zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem CRC wurden zwischen dem Jahr 2000 und 2004 495 Patienten eingeschlossen, 238 Patienten in Arm FUFIRI (Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 2000 mg/m<sup>2</sup>, LV 500 mg/m<sup>2</sup> q1w über 6 Wochen), 241 Patienten in den Arm mIROX (Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup>, Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 15 und 29 in einem 7 Wochen-Zyklus) randomisiert. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte waren RR, OS, die Toxizität und die sekundäre Resektabilität von Lebermetastasen (Fischer von Weikersthal et al., 2011).

Patienten, die einer Metastasenchirurgie zugeführt werden konnten, wiesen einen signifikant besseren klinischen Zustand auf. Während 75% der Patienten der LLD-Gruppe eine synchrone Metastasierung zeigten, war dies nur bei weniger als 50% der non-LLD-Patienten der Fall. Signifikant niedrigere Werte für AP und LDH fanden sich bei den Patienten nach Lebermetastasenresektion. Anhand des Köhne-Scores wurden 98,6% der Patienten mit LLD der niedrigen Risikogruppe zugeordnet, im Gegensatz zu 23,0% bei den non-LLD-Patienten. Die Rate des kompletten Ansprechens (complete response, CR) war mit 15,2% bei den operierten Patienten fast doppelt so hoch wie bei den LLD-Patienten, was auch in ein

signifikant verlängertes PFS und OS überführt werden konnte. Bei Nichtanwendbarkeit des Köhne-Scores waren erhöhte Leukozyten und ein erhöhter LDH-Wert die einzigen signifikanten negativen prognostischen Faktoren, die mit dem OS assoziiert waren. Ein dreiteiliger Risikoscore aus diesen beiden klinischen Parametern vermochte die gesamte FIRE-1-Population und die Patienten mit LLD in ein niedriges, intermediäres und hohes Risiko mit signifikant unterschiedlichen OS einzuteilen (Giessen et al., 2013).

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Giessen et al., 2013, Tabelle 2 u. 3.

**Abb. 8: Therapieansprechen und Überleben nach Subgruppe:** CI: confidence interval, Konfidenzintervall; CR: complete remission, vollständige Remission; NA: not assessable, nicht auswertbar; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PR: partial remission, teilweises Ansprechen; SD: stable disease, stabile Erkrankung; PD: progressive disease, Fortschreiten der Erkrankung. Evaluation des Ansprechens nach RECIST 1.1; statistisch signifikante P-Werte sind fett gedruckt; <sup>a</sup> $\chi^2$  zwischen Leberresektion und LLD; <sup>b</sup> $\chi^2$  zwischen LLD und non-LLD. (Giessen et al., 2013)

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Giessen et al., 2013, Abbildung 2 a - c.

**Abb. 9: Überleben nach Köhne-Score und FIRE-Score:** (A) OS nach Köhne-Score der FIRE-1-Studienpopulation; n=479; (B) OS nach FIRE-Score (LDH und Leukozytenzahl) der LLD-Population (C) OS nach FIRE-Score der FIRE-1-Studienpopulation. Low risk: niedriges Risiko (Leukozyten und LDH nicht erhöht); Intermediate risk: intermediäres Risiko (Leukozyten oder LDH erhöht); High risk: hohes Risiko (Leukozyten und LDH erhöht).(Giessen et al., 2013)

Das mediane OS von 48,0 Monaten bei Patienten, die einer Resektion der Lebermetastasen zugeführt werden konnten, entspricht den Angaben der Literatur für vergleichbare Population (Vigano et al., 2012, Rees et al., 2008). Die Resektionsrate lag mit 38/497 Patienten bei 7,9%. Von diesen Patienten erreichten über 75% eine CR oder partielle Remission (partial response, PR). Im Gegensatz dazu war die CR- und PR-Rate zwischen der LLD-Population und der non-LLD-Population vergleichbar. Eine weitere Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe konnte für das RAS-Wildtyp-Patientenkollektiv der FIRE-3-Studie zeigen, dass auch hier in Bezug auf Therapieansprechen (ORR, early tumor shrinkage (ETS), depth of response (DpR)) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen LLD und non-LLD bestehen (Holch et al., 2018).

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Giessen et al., 2013, Abbildung 1 a, b.

**Abb. 10: Überleben nach Leberresektion, bei LLD und non-LLD:** (A) Progressionsfreies Überleben bei Patienten nach Leberresektion, bei LLD und non-LLD; (B) Gesamtüberleben bei Patienten nach Leberresektion, bei LLD und non-LLD.

LR: liver resection, Leberresektion; LLD: liver-limited disease, eine auf die Leber begrenzte Erkrankung; non-LLD: non-liver-limited disease, eine nicht auf die Leber begrenzte Erkrankung; OS: overall survival, Gesamtüberleben; PFS: progression-free survival, progressionsfreies Überleben. (Giessen et al., 2013)

In einer multivariaten Analyse zeigten sich in der hier vorliegenden Studienpopulation folgende 5 prognostische Faktoren für eine Lebermetastasenresektion: LLD, LDH, KPS, AP und nodal-negativer Primarius. Bezüglich des prognostischen Stellenwerts des Lymphknotenstatus können die Arbeiten von Fong et al. und Nordlinger et al. bestätigt werden (Nordlinger et al., 1996, Fong et al., 1999). Als stärkster prognostischer Faktor für eine Lebermetastasenresektion konnte die auf die Leber begrenzte Erkrankung (LLD) herausgestellt werden. Im Gegensatz dazu konnte anhand der Daten der FIRE-3-Studie der

LLD-Status als unabhängiger prognostischer Faktor für das OS bei RAS-Wildtyp-Patienten unabhängig von sekundärer Lebermetastasenresektion gezeigt werden (Holch et al., 2018).

Ein generelles Problem neben der Nicht-Anwendbarkeit von prognostischen Modellen und fehlender Trennschärfe ist das Nicht-Vorhandensein der notwendigen Parameter, sofern diese nicht im Routine-Programm der Patientenversorgung erhoben werden (Sorbye et al., 2007, Giessen et al., 2013, Desot et al., 2013, Chibaudel et al., 2011). Auch die Einteilung oder eine Umrechnung in die verschiedenen Skalen (WHO-Performance Status, KPS, ECOG) kann eine mögliche Fehlerquelle darstellen (Sorbye et al., 2007).

Für das CRC ist die LDH in verschiedenen Arbeiten als prognostischer Faktor für ein schlechtes Outcome beschrieben worden (Tournigand et al., 2004, Saltz et al., 2000, Chibaudel et al., 2011). Eine Assoziation erhöhter LDH-Werte mit einem aggressiven Verlauf eines mCRC stehen einer fehlenden Spezifität und einer möglichen Veränderung im Rahmen von Komorbiditäten gegenüber (Koukourakis et al., 2005). Selbiges gilt für erhöhte Leukozytenwerte. Neben einer Assoziation mit einem schlechteren Überleben beim CRC und einer Beteiligung bei Karzinogenese und Metastasierung müssen unspezifische Erhöhungen und Epiphänomene bedacht werden (Proctor et al., 2012, Kohne et al., 2002).

Bei der Betrachtung der vorliegenden Daten muss das Fehlen eines zentralen chirurgischen Boards bei einer multizentrischen Studie und der nur kleine Anteil der operierten Patienten berücksichtigt werden. Daher wäre für eine Validierung im Rahmen einer prospektiven Studie eine zentrale Beurteilung von Ansprechen und Resektabilität zu fordern. Die Anwendbarkeit von einem Score mit zwei Parametern ohne Berücksichtigung von neueren molekularen Markern und ohne Einsatz zielgerichteter Therapien kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden. Möglicherweise können aber die gezeigten Assoziationen zur Prognoseabschätzung für OS und Resektabilität in einen komplexeren Score oder ein Panel eingebracht werden.

## Prognostische und prädiktive Bedeutung der Lokalisation des

### Primarius

Bei der Behandlung des mCRC haben innerhalb der letzten Jahre eine Vielzahl von prognostischen und prädiktiven Faktoren Eingang in die klinische Praxis gefunden. Neben prognostischen Scores sind es vor allem molekulare Marker, mit deren Hilfe prognostische und prädiktive Vorhersagen bezüglich Krankheitsverlauf und Ansprechen gemacht werden können.

Bereits seit fast zwei Dekaden mehren sich die Publikationen, in denen beim CRC zwischen dem rechten und linken Kolon in Bezug auf embryonale Entwicklung, Mikrobiom, chromosomale und molekulare Eigenschaften unterschieden wird (Stintzing et al., 2017b, Iacopetta, 2002, Gervaz et al., 2004). Eine Auswertung der PETACC3-Studie konnte zeigen, dass Patienten mit einem primär rechtsseitigen Tumor des Kolons nach einem Rezidiv eine schlechtere Prognose aufweisen als Patienten mit einem linksseitig gelegenen Primarius (Missiaglia et al., 2014). Diese und weitere Daten legen zudem einen möglichen Stellenwert der Lage des Primarius als prädiktiven Faktor für die Wirksamkeit einer anti-EGFR-gerichteten Therapie nahe (Missiaglia et al., 2014, Brule et al., 2015).

In einer explorativen Analyse sollte nun die Bedeutung der Lokalisation des Primärtumors als prognostischer und prädiktiver Marker anhand des Kollektivs der bereits oben vorgestellten FIRE-1-Studie untersucht werden (Modest et al., 2014b). Als links gelegener hindgut-Tumor wurden Rektum, Sigma, Colon descendens und linke Flexur definiert, als rechts gelegener midgut-Tumor das Colon vom distalen Teil des Colon transversum bis zum Coecum.

Die Tumorlokalisation ließ sich bei 423/479 Patienten eruieren, 82 Patienten (19%) hatten einen rechts gelegenen, 341 Patienten (81%) einen links gelegenen Tumor. Der Anteil der Frauen lag bei den midgut-Tumoren tendenziell höher. Die objektive Ansprechrates (ORR=CR+PR) war mit 43% bei den hindgut-Tumoren höher als bei den midgut-Tumoren (37%). Mit 21,8 Monaten lag das mediane OS bei den Patienten mit linksseitig gelegenen Tumoren deutlich über dem OS von 13,6 Monaten bei Patienten mit rechtsseitig gelegenen Tumoren (Modest et al., 2014b).

Bezüglich der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen muss berücksichtigt werden, dass verschiedene Arbeitsgruppen das Rektum aus der midgut/hindgut-Klassifikation ausschließen und insofern möglicherweise andere Kohorten beschreiben (Missiaglia et al., 2014, Maus et

al., 2015, Brule et al., 2015). Demgegenüber steht das Konzept eines „Colon-Kontinuum-Modells“, welches sich eher an der Veränderung von molekularen Markern im Verlauf des

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Modest et al., 2014b, Tabelle 2.

**Abb. 11: Therapieansprechen in Abhängigkeit von der Tumorlage:** CR: complete response, komplettes Ansprechen; Not assessable: nicht zu erfassen; ORR: objective response rate, objektive Ansprechrage, ORR=CR+PR; PD: progressive disease, fortschreitende Erkrankung; PR: partial response, partiellies Ansprechen; SD: stable disease, stabile Erkrankung. (Modest et al., 2014b)

Colons als an anatomischen Landmarken orientiert (Yamauchi et al., 2012b, Yamauchi et al., 2012a).

Während sich bezüglich der ORR zwischen rechtem und linken Colon keine großen Unterschiede zeigen, sind sowohl PFS als auch OS bei den Patienten mit midgut-Tumoren wesentlich kürzer. Ein OS von knapp 14 Monaten ist durchaus vergleichbar mit den Überlebenszeiten von Patienten mit einem negativen prognostischen Faktor wie BRAF (Stintzing et al., 2017a, Modest et al., 2012). Die Auswertung der adjuvanten PETACC3-Studie konnte tatsächlich ein erhöhtes Vorliegen von BRAF-Mutationen im proximalen Teil des Kolons feststellen (Missiaglia et al., 2014). Während sich in diesem Kollektiv von Patienten im Stadium UICC III kein Unterschied im relapse-free survival (RFS) bei der Tumorlage zeigte, war das OS der Patienten mit einem metastasierten Tumor aus einem proximal gelegenen midgut-Primarius signifikant schlechter als das der Patienten mit hindgut-Tumoren (Missiaglia et al., 2014). Bei chemotherapierefraktären Patienten unter best supportive care (BSC) zeigte sich hingegen kein Einfluss der Lokalisation des Primarius auf das PFS oder OS. Vor allem KRAS-Wildtyp-Patienten, die Cetuximab erhielten, hatten bei distaler Lage der Tumoren ein längeres PFS und OS verglichen mit den proximal liegenden Tumoren (Brule et al., 2015).

Da in der hier untersuchten FIRE-1-Studie keine zielgerichtete Therapie eingesetzt wurde, können an dieser Stelle keine Aussagen zum möglichen prädiktiven Einfluss der Tumorlokalisation auf das Ansprechen einer anti-EGFR-gerichteten Therapie gemacht werden. Eine weitere Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe konnte anhand der Daten der AIO KRK-0104-Studie zeigen, dass bei KRAS-Wildtyp-Patienten, die eine Chemotherapie in Kombination



mit Cetuximab erhalten haben, die Tumorlokalisierung einen möglichen prädiktiven Faktor für die Wirksamkeit von Cetuximab darstellt (von Einem et al., 2014). Retrospektive

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Modest et al., 2014b, Abbildung  
1 a - c, 2 a - c.

**Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlage:** Fig. 1: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius (a) alle Patienten; (b) Patienten mit FuFIRI als Erstlinientherapie; (c) Patienten mit mIROX als Erstlinientherapie; Fig. 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius (a) alle Patienten; (b) Patienten mit FuFIRI als Erstlinientherapie; (c) Patienten mit mIROX als Erstlinientherapie.  
months: Monate; HR: hazard ratio; OS: overall survival, Gesamtüberleben; PFS: progression-free survival, progressionsfreie Überleben. (Modest et al., 2014b)

Untersuchungen der RAS-Wildtyp-Populationen aus der CRYSTAL- und FIRE-3-Studie konnten die Tumorlokalisation als prognostischen Marker bestätigen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem rechts liegenden Tumor weniger von der Hinzunahme des Antikörpers Cetuximab profitieren (Tejpar et al., 2017). Welche Patienten mit einem rechts liegenden Primarius möglicherweise doch von einer anti-EGFR-gerichteten Therapie profitieren, kann zukünftig möglicherweise mithilfe von neueren Markern für ein frühes Therapieansprechen wie ETS gezeigt werden (Peeters et al., 2018, Kohne et al., 2019).

Bezüglich der hier vorgestellten Daten kann trotz der Einschränkungen einer retrospektiven Untersuchung in einem kleinen Kollektiv ohne Hinzunahme einer zielgerichteten Therapie festgehalten werden, dass die rechtsseitige Tumorlokalisation mit dem schlechteren PFS und OS assoziiert ist (Modest et al., 2014b). Dieser Befund ist im Einklang mit vergleichbaren Untersuchungen bei weiteren Phase II- und III-Studien (Stintzing et al., 2017b). Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt daher die Wahl der systemischen Therapie in Abhängigkeit von der molekularpathologischen Subgruppe und der Tumorlokalisation (S3-Leitlinie, 2019a). Gewissermaßen stellt somit die Primariuslokalisation neben RAS- und BRAF-Mutation und der unterschiedlichen Tumorbilogie einen prognostischen und prädiktiven Surrogatmarker dar (Arnold et al., 2017).

## Serummarker zur Prognosebestimmung beim operablen Rektumkarzinom

Für die Behandlung von resektablen CRC hat die Bestimmung von Serum- und Tumormarkern mithilfe des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) einen festen Stellenwert bei Diagnose, unter Therapie und in der Nachsorge der Patienten (Van Cutsem et al., 2016, S3-Leitlinie, 2019a). Des Weiteren kann in der metastasierten Situation ein Therapieansprechen auf systemische Therapie im Rahmen der klinischen Versorgung monitoriert werden, ohne dass für den Patienten Strahlenbelastung oder weitere aufwendige und kostenintensive Untersuchungen anfallen (Locker et al., 2006, Duffy et al., 2014).

Das Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) wurde in älteren Arbeiten bei nodalpositiven CRC als negativer prognostischer Faktor nach adjuvanter Chemotherapie beschrieben (Reiter et al., 2000, Behbehani et al., 2000). Für das Carbohydrate Antigen 242 (CA 242) wurde in einer Arbeit, bei der über 200 Seren präoperativ untersucht wurden, neben einem signifikant besseren OS der CA 242-negativen Patienten eine starke Korrelation mit dem Tumormarker CA 19-9 beobachtet, während die Tumormarker Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4) zusammen mit CEA und dem Humanen Choriongonadotropin (beta human chorionic gonadotropin, betaHCG) als unabhängige prognostische Faktoren beschrieben wurden (Louhimo et al., 2002). In der Literatur wird für Cytokeratin-19-Fragmente (CYFRA 21-1), einem Tumormarker, der typischerweise beim Plattenepithelkarzinom der Lunge zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt wird, eine gewisse Assoziation mit dem Therapieansprechen und einer schlechten Prognose beim CRC beschrieben (Holdenrieder et al., 2012). Für das Serum Amyloid A (SAA) wurde für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eine Korrelation mit dem klinischen Verlauf und einer schlechten Prognose beobachtet (Biran et al., 1986).

Zielsetzung der hier vorgestellten Arbeit war es, anhand von präoperativen Serumproben von Patienten mit resektablem Rektumkarzinom den prognostischen Stellenwert einzelner Laborparameter sowie des etablierten Tumormarkers CEA zu untersuchen. Die klinischen und histopathologischen Daten sowie die Laborwerte stammten aus einer Kohorte von über 1200 Patienten mit CRC, die in der Chirurgischen Klinik am Klinikum Großhadern der LMU zwischen 1988 und 2007 operiert wurden. Um eine möglichst homogene Patientengruppe zu erhalten, wurden 256 Patienten mit Rektumkarzinom identifiziert. Patienten im Stadium UICC II und III erhielten leitliniengerecht eine adjuvante Therapie und Nachsorgeuntersuchungen entsprechend der geltenden Leitlinienempfehlungen. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag

bei 8,4 Jahren. Folgende Parameter wurden bestimmt: Albumin, AP, betaHCG, Bilirubin, CA 125, CA 19-9, CA 72-4, C-reaktives Protein (CRP), CYFRA 21-1, Ferritin, Gamma Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Hämoglobin, LDH, Kreatinin, Haptoglobin, SAA, Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), sowie 25-Hydroxy-Vitamin D3 (Calcidiol, Calcifediol). Abbildung 13 zeigt die Patientencharakteristika.

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Giessen et al., 2014, Tabelle 1.

**Abb. 13: Patientencharakteristika:** Abdominoperineal resection: abdominoperineale Resektion; Adjuvant treatment: adjuvante Behandlung; Anterior rectal resection: anteriore rektale Resektion; Age: Alter; Chemotherapy: Chemotherapie; Concomitant chemoradiotherapy: Radiochemotherapie; Deep anterior rectal resection: tiefe anteriore Rektumresektion; Female: weiblich; Male: männlich; Median: Median; NA: non available, nicht vorhanden; N stage of primary: N-Stadium des Primarius; Other: andere; Radiotherapy: Bestrahlung; Range: Spannweite; Sigmoid-rectal resection: Sigmoid-Rektum-Resektion; Surgical procedures performed: durchgeführte operative Prozedur; Total proctocolectomy: totale Proktokolektomie; Transanal/endoscopic resection: transanale/endoskopische Resektion; T stage of primary: T-Stadium des Primarius; UICC stage: UICC Stadium. (Giessen et al., 2014)

Eine univariate Analyse zeigte aP, CA 72-4, CEA und SAA als prognostische Faktoren für das tumorspezifische Überleben (cancer-specific survival, CSS), während aP, CEA und SAA prognostische Faktoren für das erkrankungsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) waren. In der multivariaten Analyse konnten SAA sowie das T- und N-Stadium als unabhängige Parameter für CSS und DFS bestätigt werden, während für CEA eine Abhängigkeit vom T- und N-Stadium bestand. Mittels einer Kaplan-Meier Überlebensanalyse wurden beide Parameter CEA und SAA mit den jeweiligen Werten über und unter dem Median für die UICC-Stadien I bis III dargestellt. Für das Stadium II konnten hierbei Assoziationen zwischen der Höhe von SAA und dem CSS und DFS gezeigt werden. Für Patienten mit Stadium III zeigte sich CEA als Diskriminante bezogen auf das DFS, während SAA als Diskriminante bezogen auf das CSS auftrat. Aufgrund der langen Zeitspanne des Patienteneinschlusses in die Kohorte wurde die Berechnung für „adjuvante Therapie“ und „Zeitpunkt der OP“ adjustiert. Hier zeigte sich keine Abhängigkeit von CCS und DFS für die untersuchten Parameter von OP-Zeitpunkt und adjuvanter Vorbehandlung, so dass wir hier einen diesbezüglichen Bias ausschließen konnten. Nachdem ein Zusammenhang zwischen den Parametern SAA und CEA mithilfe der Rangkorrelation nach Spearman ausgeschlossen wurde, erfolgte die gemeinsame Darstellung beider Parameter anhand von 4 Gruppen. Somit ließen sich für das CSS und das DFS 3 Risikogruppen voneinander separieren: günstige Prognose (kein Marker erhöht), intermediäre Prognose (einer der beiden Marker erhöht), schlechte Prognose (beide Marker erhöht). Ein erhöhtes SAA als negativ prognostischer Faktor lässt sich aufgrund der anzunehmenden Entzündungsreaktion mit Gewebsuntergang beim Rektumkarzinom pathophysiologisch erklären (Zhang et al., 2019, Giessen et al., 2014). Eine Indikation und die Möglichkeit, SAA als Verlaufsparemeter zu bestimmen, wäre eine CEA-Negativität oder zusätzlich zu weiteren Markern (Glojnaric et al., 2001).

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Giessen et al., 2014, Abbildung 1 a, b.

**Abb. 14: Überleben in Abhängigkeit von UICC-Stadium und CEA:** (a) cancer-specific survival (CSS) in Abhängigkeit von CEA und UICC-Stadium (b) disease-free survival (DFS) in Abhängigkeit von CEA und UICC-Stadium. CEA: Carcinoembryonalen Antigen; Censored: zensiert; Patients without recurrence: Patienten ohne Rezidiv; Stage: Stadium; Survival: Überleben. (Giessen et al., 2014)

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Giessen et al., 2014, Abbildung 2 a, b.

**Abb. 15: Überleben in Abhängigkeit von UICC-Stadium und SAA:** (a) cancer-specific survival (CSS) in Abhängigkeit von CEA und UICC-Stadium (b) disease-free survival (DFS) in Abhängigkeit von CEA und UICC-Stadium. Censored: zensiert; Patients without recurrence: Patienten ohne Rezidiv; SAA: Serum Amyloid A; Stage: Stadium; Survival: Überleben. (Giessen et al., 2014)

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Giessen et al., 2014, Abbildung 3 a, b.

**Abb. 16: Überleben nach Stadium und CEA-SAA-Risikogruppe:** (a) Gesamtüberleben (overall survival (OS) in Abhängigkeit der Erhöhung von CEA und/oder SAA und UICC-Stadium (b) disease-free survival (DFS) in Abhängigkeit der Erhöhung von CEA und/oder SAA und UICC-Stadium. CEA: Carcinoembryonales Antigen; Censored: zensiert; Patients without recurrence: Patienten ohne Rezidiv; SAA: Serum Amyloid A; Stage: Stadium; Survival: Überleben. (Giessen et al., 2014)

Vorteilhaft sind die niedrigen Kosten für die Bestimmung und ein relativ unaufwendiges nephelometrisches Verfahren. Generell muss eine geringe Spezifität und eine Beteiligung an nicht-tumorspezifischen Entzündungsprozessen unterstellt werden, was einen isolierten Einsatz als Tumormarker deutlich in Frage stellt. Somit bleibt ein möglicher kombinierter Einsatz zusammen mit CEA für eine risikoadaptierte Nachsorge und ein intensives Monitoring



bei high risk-Patienten. Im Gegensatz zu anderen Arbeiten beim CRC konnte anhand des vorliegenden Kollektivs keine Assoziation zwischen Überleben und weiteren Entzündungsparametern (IL-6, IL-8, CRP) festgestellt werden (Spencer et al., 2013). Während eine weitere Arbeit mit Hilfe der Lymphozyten zu Monozyten-Ratio high risk-CRC-Patienten im Stadium III identifizieren konnte, fehlen für unsere Kohorte entsprechende Parameter (Stotz et al., 2014).

In ihrer Aussagekraft sind die vorliegenden Daten durch die Erhebung an einem einzelnen Zentrum limitiert. Ferner muss der lange Rekrutierungszeitraum über fast 20 Jahre kritisch angemerkt werden. Anhand unserer Daten nicht eruierbar, aber sicherlich interessant, wäre ein Verlauf der Parameter postoperativ und im weiteren Verlauf der Erkrankung. Gerade ein Verlauf der Parameter bei einem Rezidiv oder einer metastasierten Erkrankung wäre hier von Interesse.

Cluster von Biomarkern erreichen eine größere diagnostische Spezifität und Sensitivität als Einzelmarker (Malle et al., 2009, Cho et al., 2004), weshalb ein gezielter Einsatz von SAA zu CEA bei Risikokonstellationen möglich erscheint. Ferner sollte bedacht werden, dass sich der mögliche prognostische Stellenwert von CEA und SAA nur auf die UICC-Stadien II und III bezieht. Da es sich bei SAA nicht um einen universellen Tumormarker für das CRC jeden Stadiums handelt, ist der differenzierte Einsatz unter Berücksichtigung der klinischen und histopathologischen Faktoren notwendig.

## Magnesiumwerte im Serum als möglicher prädiktiver Faktor bei einer Anti-VEGF-Therapie

Die Standard-Erstlinientherapie zur Behandlung des mCRC beinhaltet eine Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierte Chemotherapie mit Anti-EGFR- oder Anti-VEGF-Antikörpern (Van Cutsem et al., 2016). EGFR ist ein transmembranöses Glykoprotein und spielt eine wesentliche Rolle als Rezeptor bei zellulärer Proliferation, Apoptose und Angiogenese. Über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und den downstream gelegenen RAS-rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF)-mitogen-activated protein Kinasen (MAPK)/ extracellular signal-regulated kinases (ERK)-pathway werden beim CRC Tumorwachstum und Metastasierung mitbestimmt (Bianco et al., 2007). Die RAS-Mutation führt hier zu einer andauernden Stimulierung auch in Abwesenheit eines Liganden, was zu einer vermehrten Metastasierung und schlechteren Prognose führt. Daher besteht die Zulassung der gegen EGFR gerichteten Antikörper Cetuximab und Panitumumab nur für die Behandlung von RAS-Wildtyp-Tumoren. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen unter anderem Exantheme, Durchfälle, Hypomagnesiämie und Akutreaktionen (Tol and Punt, 2010).

Der Magnesiumverlust ist eine der häufigeren Nebenwirkungen während einer Anti-EGFR-Behandlung, ist aber wegen der relativ milden klinischen Präsentation nur verzögert in den Fokus geraten. Die spezifische Magnesiumabsorption in Darm und den Nieren wird über den EGFR-abhängigen Transient Receptor Member Potential-6 (TRMP6)-Ionenkanal vermittelt. Abbildung 16 zeigt den mutmaßlichen Wirkmechanismus in der Niere. Die Hemmung von TRMP6 durch Cetuximab resultiert in einer verminderten Magnesium-Reabsorption. Dieser Magnesiumverlust ist nach der Beendigung der Anti-EGFR-Therapie reversibel (Tejpar et al., 2007, Fakih, 2007). Aufgrund ähnlicher Daten aus Studien mit dem voll humanisierten AK Panitumumab wird hier ein Klasseneffekt der Antikörper gegen den EGF-Rezeptor angenommen (Troxell et al., 2016).

Neuere Daten legen einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Hypomagnesiämie während der Anti-EGFR-Behandlung und dem Therapieansprechen und Überleben nahe. Die Datenlage bei Patienten mit chemorefraktären mCRC ist kontrovers. Bei mit Irinotecan behandelten Patienten und einem Abfall des Magnesiums über 50% im Vergleich zum Ausgangsniveau konnte eine verbesserte RR, Zeit bis zum Progress (time to progression, TTP)

und OS festgestellt werden (Vincenzi et al., 2011). Bei vorbehandelten Patienten unter einer

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2020, Abbildung 1.

**Abb. 17: EGFR-abhängige Magnesium-Reabsorption in der Niere:** Die EGFR-abhängige Magnesium-Reabsorption wird über den TRMP6-Ionenkanal in der Henle-Schleife der Niere vermittelt. Eine Blockade des EGFR durch Cetuximab führt zu einer verringerten Aktivität des TRMP6-Ionenkanals durch Inaktivierung des MAPK-pathways (nach (Streb et al., 2015)). Blood: Blut; EGF: Epidermal growth factor; EGFR: Epidermal growth factor receptor; MAPK: mitogen-activated protein Kinase; Mg: Magnesium; Pro-urine: Primärharn; TRMP6-Ionenkanal: Transient Receptor Member Potential-6-Ionenkanal (Schulz et al., 2020).

Cetuximab-Monotherapie war die Hypomagnesiämie an Tag 28 der Behandlung mit einem schlechteren OS, unabhängig vom KRAS-Status, vergesellschaftet (Vickers et al., 2013). Eine Studie mit mCRC-Patienten, die als Erstlinientherapie Anti-EGFR-AK mit Kombination FOLFIRI oder modifiziertem FOLFOX (mFOLFOX) erhalten haben, konnte für Patienten, die eine Hypomagnesiämie entwickelten, eine signifikant höhere ORR und eine tendenziell verlängerte Zeit bis zum Therapieversagen (time to treatment failure, TTF) zeigen (Fujii et al., 2016).

In der vorliegenden Arbeit sollte die Inzidenz des Magnesiumverlusts und sein Einfluss auf das Therapieergebnis anhand der Phase III-FIRE-3-Studie, bei der mCRC Patienten in die Therapiearme FOLFIRI plus Cetuximab oder FOLFIRI plus Bevacizumab randomisiert wurden, untersucht werden. Fokus lag hier auf dem Verlauf von Magnesium unter der Behandlung, der Validierung des prognostischen und prädiktiven Werts der Hypomagnesiämie innerhalb des

Cetuximab-Arms und der Erfassung der Inzidenz der Hypomagnesiämie und sein möglicher prognostischer und prädiktiver Stellenwert im Bevacizumab-Arm (Schulz et al., 2020).

In der FIRE-3-Studie wurde in der Erstlinie FOLFIRI in der Dosierung Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, LV 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> als Bolus, 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> über 46h q2w gegeben. Cetuximab wurde initial in der Dosierung 400 mg/m<sup>2</sup> q2w, ab der Folgegabe mit 250 mg/m<sup>2</sup> q2w appliziert. Bevacizumab wurde in der Dosierung 5m g/kg q2w gegeben. In die vorliegende Subgruppenanalyse wurden Patienten unabhängig von KRAS- und RAS-Status eingeschlossen, sofern die Magnesiumwerte für den jeweiligen Behandlungszyklus vorlagen. Zur Verhinderung einer Vorlaufzeitverfälschung (lead-time bias) wurde eine Landmark-Analyse durchgeführt, bei der Patienten, die innerhalb der ersten 6 Wochen der Behandlung starben, ausgeschlossen wurden.

Von insgesamt 752 in die FIRE-3-Studie randomisierten Patienten wurden bei 391 Patienten die jeweiligen Magnesiumwerte erfasst. Bei den Patienten handelte es sich um 240 KRAS- und RAS-Wildtyp-Patienten. Bei den RAS-Wildtyp-Patienten traten Hypomagnesiämien im Cetuximab-Arm signifikant häufiger auf als im Bevacizumab-Arm (80 vs. 43%,  $p<0,005$ ). Patienten, die mit FOLFIRI und Cetuximab behandelt wurden, erreichten im Vergleich zu den Bevacizumab-behandelten Patienten einen früheren und tieferen Magnesium-Nadir. Während sich im Cetuximab-Arm keine Assoziation zwischen den Magnesiumwerten und der ORR, dem PFS und dem OS zeigte, korrelierte im Bevacizumab-Arm der Magnesiumwert in Woche 2 mit der ORR sowie der Magnesiumwert in Woche 6 mit dem PFS und dem OS. Eine receiver operating characteristics (ROC, Grenzwertoptimierungs)-Analyse für Woche 6 ergab ein fast 4fach erhöhtes Therapieansprechen für RAS-Wildtyp-Patienten, die einen Magnesiumwert  $> 103,6\%$  der Basalwerte aufwiesen. Mit diesem Diskriminator konnte gezeigt werden, dass RAS-Wildtyp-Patienten mit einem Magnesiumwert  $> 103,6\%$  der Basalwerte ein leicht verlängertes PFS (11,7 vs. 10,5 Monate; log-rank  $p=0,14$ ; HR 0,74) und ein signifikant verlängertes OS (29,9 vs. 23,2 Monate; log-rank  $p=0,04$ ; HR 0,66) aufwiesen (Schulz et al., 2020). Vor diesem Hintergrund wurden weitere Berechnungen an Woche 6 mit dem Median der Magnesiumwerte als Cut-off (wegen der nicht-linearen Verteilung der Werte) und in der unselektierten Kohorte (da Bevacizumab unabhängig vom RAS-Status wirkt) durchgeführt. Mit diesem alternativen Diskriminator konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Reduktion des Magnesiumwerts kleiner als der Median ein signifikant verlängertes

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2020, Abbildung 3.

**Abb. 18: Zeitabhängige Veränderung von Magnesium:** Zeitabhängige Veränderung der Magnesiumwerte während der Behandlung mit Cetuximab und Bevacizumab. Baseline: Basalwert; Bev: Bevacizumab; Cet: Cetuximab; Mean Mg Value (Percentage of Baseline): Mittelwert des Magnesiums (Prozent vom Basalwert); Quartile: Quartile; Weeks since start of treatment: Wochen seit Behandlungsbeginn. (Schulz et al., 2020)

PFS (11,7 vs. 9,9 Monate; log-rank  $p=0,034$ ; HR 0,73) und einen Trend zu einem verlängerten OS (29,6 vs. 23,3 Monate; log-rank  $p=0,089$ ; HR 0,77) aufwiesen (Schulz et al., 2020).

Das Auftreten höhergradiger Hypomagnesiämien mit 3% in der vorliegenden Untersuchung für Patienten im Cetuximab-Arm entspricht den Daten in der Literatur (3-6%) (Tejpar et al., 2007, Schrag et al., 2005). Auch die Ausgangs-Magnesiumwerte der vorliegenden Studie passen zu den in der Literatur veröffentlichten Werten (Vickers et al., 2013, Tejpar et al., 2007). Wir konnten unter der Behandlung mit Cetuximab einen zeitabhängigen Abfall des Magnesiumwerts bis auf 93% vom Ausgangswert nach 6 Wochen feststellen. In der Literatur

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2020, Abbildung 6 u. 7.

**Abb. 19: Überleben in Abhängigkeit vom Magnesiumabfall in Woche 6:** Kaplan-Meier Kurven für Progressionsfreies Überleben (PFS) (oben) und Gesamtüberleben (OS) (unten) für Patienten unter einer Therapie mit Bevacizumab in Abhängigkeit vom Abfall des Magnesiumwerts an Woche 6. Korrelation des Magnesiumabfalls ( $<$  vs.  $\geq$  Median der Magnesiumwerte) mit dem Überleben. 95% CI: 95% Konfidenzintervall; HR: hazard ratio; Months since randomization: Monate seit der Randomisierung; Mg: Magnesium; n/N: number of events, Anzahl der Ereignisse; OS: overall survival, Gesamtüberleben, PFS: progression-free survival, progressionsfreies Überleben; Probability of progression-free survival: Wahrscheinlichkeit des PFS; Probability of overall survival: Wahrscheinlichkeit des OS; Reduction  $<$  median MG level: Abfall kleiner als medianer Magnesiumwert, Reduction  $\geq$  median MG level: Abfall größer als oder gleich medianer Magnesiumwert. (Schulz et al., 2020)

wurde eine 10%ige Reduktion des Magnesiumwerts an Tag 28, beziehungsweise nach 6 Wochen festgestellt (Vickers et al., 2013, Stintzing et al., 2013).

In der vorliegenden Studie war die Entwicklung einer Hypomagnesiämie bei mit Cetuximab behandelten Patienten kein prädiktiver Faktor, was in einem gewissen Widerspruch zu publizierten Daten steht. Eine Arbeit von Vincenzi et al. konnte bei Patienten unter Drittlinientherapie mit Irinotecan und Cetuximab zeigen, dass der frühe Abfall des Magnesiumwerts um mehr als 50% des Ausgangswerts mit einer signifikant höheren RR, TTP und OS vergesellschaftet ist (Vincenzi et al., 2011). Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb für Patienten, die FOLFIRI mit Cetuximab in der Zweitlinie erhalten hatten, eine Verbesserung von RR und OS bei einer Reduktion des Magnesiums mehr als 20% des Ausgangswerts (Vincenzi et al., 2008). Eine Arbeit aus der eigenen Arbeitsgruppe hingegen konnte bei einem Magnesiumabfall an Tag 14 unter 95% des Ausgangswerts eine signifikant höhere RR und ein verlängertes PFS und OS zeigen (Stintzing et al., 2013). Die Daten in der Literatur zeigen einen prädiktiven Wert der Hypomagnesiämie in Studien, die entweder in höheren Therapielinien durchgeführt wurden (Vincenzi et al., 2008, Vincenzi et al., 2011) oder bei denen die Gabe von Cetuximab in Kombination mit Oxaliplatin erfolgte (Stintzing et al., 2013, Fujii et al., 2016), was, im Gegensatz zu den hier vorgestellten Daten einer Irinotecan-basierten Erstlinientherapie, in einem höheren Ausmaß zu Hypomagnesiämien geführt hat. In Bezug auf die publizierten Daten in der Literatur ist es offensichtlich, dass zwischen den Cut-offs und den Messzeitpunkten der Magnesiumwerte große Unterschiede bestehen (Vincenzi et al., 2008, Vincenzi et al., 2011, Vickers et al., 2013, Stintzing et al., 2013, Price et al., 2016, Fujii et al., 2016), was einen Vergleich der verschiedenen Patientenkohorten deutlich erschwert und den prädiktiven Stellenwert der Hypomagnesiämie für Anti-EGFR-AK weiterhin unklar lässt.

Interessanterweise zeigten unsere Daten eine Assoziation zwischen niedrigeren Magnesiumwerten und ORR, PFS und OS bei den Patienten, die mit FOLFIRI und Bevacizumab behandelt wurden (Schulz et al., 2020). Obwohl die Hypomagnesiämie eine verbreitete Nebenwirkung von Bevacizumab ist, existieren in der Literatur keine vergleichbaren Daten. Weder in Studien von Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan (Hurwitz et al., 2004, Fuchs et al., 2007), Oxaliplatin (Saltz et al., 2008, Hochster et al., 2008, Giantonio et al., 2007), bei älteren Patienten (Cunningham et al., 2013) oder bei molekularen Subgruppen mit intensiver Chemotherapie (Cremolini et al., 2015) wird das Auftreten einer Hypomagnesiämie als bemerkenswerter Befund berichtet. Am ehesten ist dies durch die Abwesenheit von klinischen Symptomen, dem geringen Schweregrad und der niedrigen Inzidenz der Hypomagnesiämie unter einer Behandlung mit Bevacizumab zu erklären. Trotz

einer nachgewiesenen Lokalisation von VEGF nahe der glomerulären Filtrationsbarriere und einer Interaktion mit der mikrovaskulären Durchlässigkeit fehlen funktionale Daten. Zugleich wurde eine Beteiligung von VEGF und Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) bei der Nierenentwicklung, Nierenphysiologie und diversen pathologischen Zuständen beschrieben (Schrijvers et al., 2004). Im Gegensatz zu dem EGFR-abhängigen renalen TRMP6 (Streb et al., 2015) beschriebenen Magnesiumverlust gibt es in der Literatur bisher keine Beschreibung eines Bevacizumab-abhängigen Mechanismus. Bekannte renale Toxizitäten von Bevacizumab umfassen arteriellen Hypertonus, Proteinurie und das nephrotische Syndrom (Sanborn and Sandler, 2006, Gordon and Cunningham, 2005). Abgesehen davon existieren Beschreibungen von Glomerulopathien wie Minimal-Change-Glomerulonephritis, thrombotischer Mikroangiopathie und membranoproliferativer Glomerulonephritis unter einer Behandlung mit Bevacizumab (Hanna et al., 2016).

Zusammenfassend kann anhand der hier vorgestellten Daten Hypomagnesiämie als prädiktiver Faktor für Patienten unter Erstlinientherapie mit FOLFIRI und Cetuximab nicht bestätigt werden. Die Vergleichbarkeit mit Vorarbeiten in weiteren Therapielinien oder in Kombination mit Oxaliplatin, bei denen sich eine zunehmende Hypomagnesiämie in Kombination mit Cetuximab zeigt, ist deutlich eingeschränkt. Patienten mit abgefallenen Magnesiumwerten unter einer Therapie mit FOLFIRI plus Bevacizumab hatten ein schlechteres Outcome verglichen mit den Patienten ohne Magnesiumabfall. Diese Beobachtung sollte in weiteren Kohorten validiert werden und kann möglicherweise auf spezifische Nebenwirkungen von Bevacizumab oder allgemein toxische Nebenwirkungen der Backbone-Chemotherapie zurückgeführt werden.



## Hintergrund II

### Das lokal fortgeschrittene Magenkarzinom und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

Weltweit zählt das Magenkarzinom zu den häufigsten bösartigen Tumoren und ist mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet (Starling and Cunningham, 2006, Parkin et al., 2005). Die Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland lag im Jahre 2016 bei 15/100.000 bei Männern und 7/100.000 bei Frauen (RKI, 2020c). Als Tumor des höheren Lebensalters erkranken Männer im Mittel mit 72 Jahren, Frauen mit 76 Jahren am Magenkarzinom (RKI, 2020c). Über die letzten Dekaden ist die Inzidenz des distalen Magenkarzinoms zurückgegangen, während verstärkt proximale Magenkarzinome und AEG-Tumoren auftreten (Moehler et al., 2008, Carr and Lynch, 2008). Zusammen mit den Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre liegt die Inzidenz der Adenokarzinome der Speiseröhre in Deutschland bei 9/100.000 für Männer (mittleres Erkrankungsalter 67 Jahre) und 2/100.000 bei Frauen (mittleres Erkrankungsalter 71 Jahre). Während der Anteil der Adenokarzinome bei Frauen bei knapp einem Drittel liegt, erkranken fast 50% der betroffenen Männer an einem Adenokarzinom der Speiseröhre (RKI, 2020b).

Relevante Risikofaktoren für die Entstehung eines AEG-Tumors sind Übergewicht, Reflux und Barrett-Ösophagus, während *Helicobacter pylori* im Rahmen des klassischen Karzinogenese-Modells durch Induktion einer chronischen Entzündung als Risikofaktor für die Entstehung des distalen Magenkarzinoms gilt (S3-Leitlinie, 2019b, S3-Leitlinie, 2018). Hochrisikogebiete in Asien wie Japan, Korea und Taiwan weisen, verglichen mit Westeuropa, für das Magenkarzinom deutlich höhere Inzidenzen auf (S3-Leitlinie, 2019b, Parkin et al., 2005).

Neben dem sporadischen Magenkarzinom kommt es zum gehäuften Auftreten von Magenkarzinomen beim hereditären non-polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC, Lynch-Syndrom), der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) sowie beim Li-Fraumeni- und beim Peutz-Jeghers-Syndrom (S3-Leitlinie, 2019b). Beim hereditären diffusen Magenkarzinom (HDGC) können bei bis zu einem Drittel der Patienten genomische Mutationen im E-Cadherin-Gen (CDH1) festgestellt werden (Norton et al., 2007).

Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms sowie der AEG-Tumoren werden stadienabhängig durchgeführt (Smyth et al., 2016, S3-Leitlinie, 2019b, S3-Leitlinie, 2018, Allum et al., 2018). Das Staging beinhaltet neben der Ösophagoduodenoskopie mit Biopsien zur Gewinnung einer Histologie die Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen.

Eine Endosonographie zur Bestimmung des T- und N-Stadiums wird bei einem operablen Tumorstadium durchgeführt, während die optionale Laparoskopie zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose vor allem bei Tumoren > T3 sowie beim diffusen Typ nach Laurén zur Erleichterung von Therapieentscheidungen und vor Einleitung einer neoadjuvanten Therapie erfolgt. In der metastasierten Situation hat sie allerdings ebenso wie die Endosonographie keinen Stellenwert (S3-Leitlinie, 2019b, S3-Leitlinie, 2018).

Nach der aktuellen Leitlinie kann im Stadium I bei T1a-Tumoren ohne Risikofaktoren eine endoskopische Mukosaresektion (EMR), bei T1b-Tumoren ohne Risikofaktoren eine endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD) durchgeführt werden. Beim Vorliegen von Risikofaktoren oder bei einem T2-Tumor vom intestinalen Typ kann eine primäre chirurgische Resektion durchgeführt werden (S3-Leitlinie, 2019b). Für die operablen UICC-Stadien II, III und IV (T1/T2-Tumoren und Nodalpositivität, T3/4-Tumoren und/oder Nodalpositivität) ist die Durchführung einer perioperativen (neoadjuvanten und adjuvanten) Therapie vorgesehen. Zielsetzung ist hier zum einen eine Reduktion der Tumorlast und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion, zum anderen eine Verringerung des Rezidivrisikos und die Reduktion von okkulten Mikrometastasen. Die hier wegweisende Studie ist die im Jahre 2006 von Cunningham et al. veröffentlichte MAGIC-Studie, bei der die Patienten perioperativ mit je 3 Zyklen ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) behandelt wurden (Cunningham et al., 2006). Aufgrund der überzeugenden Daten der FLOT4-Studie von Al-Batran et al. wird in den aktuellen Leitlinien perioperativ die Gabe von je 4 Zyklen FLOT empfohlen (S3-Leitlinie, 2019b, S3-Leitlinie, 2018, Al-Batran et al., 2019, Al-Batran et al., 2016).

Während bei der Behandlung des Magenkarzinoms eine neoadjuvante Radiochemotherapie zum aktuellen Zeitpunkt außerhalb von klinischen Studien keinen Stellenwert hat, konnte für AEG-Tumoren gezeigt werden, dass eine Kombination von präoperativer Chemotherapie und Radiochemotherapie zu einem möglichen Benefit bei Tumorkontrolle und Gesamtüberleben führt (Stahl et al., 2009, S3-Leitlinie, 2019b). Die CROSS-Studie, in die neben Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre auch Patienten mit AEG-Tumoren eingeschlossen werden konnten, demonstrierte eine signifikant gesteigerte R0-Resektionsrate und ein verlängertes medianes OS nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin verglichen mit einer alleinigen Operation (van Hagen et al., 2012).

Bezüglich des Stellenwerts einer adjuvanten Chemotherapie beim operierten Magenkarzinom konnte in einer Metaanalyse aus 17 randomisierten Studien ein Überlebensvorteil mit einer

HR von 0,82 und eine Steigerung des 5yOS berechnet werden (Paoletti et al., 2010). In einer weiteren Metaanalyse aus 29 randomisierten Studien ergab sich eine signifikant erniedrigte Rezidivrate für die adjuvant chemotherapierten Patienten, sowohl bezüglich eines Lokalrezidivs als auch einer peritonealen oder lymphatischen Manifestation (Cao et al., 2014). Während eine postoperative adjuvante Chemotherapie in Ostasien eine Standardtherapie beim operablen Magenkarzinom darstellt (Sasako et al., 2011, Sakuramoto et al., 2007), empfiehlt die deutsche Leitlinie für Patienten mit R0-Resektion und adäquater D2-Lymphadenektomie ohne vorherige neoadjuvante Therapie a priori keine postoperative Radiochemotherapie und Chemotherapie. Gleichwohl kann diese bei Vorliegen von Risikofaktoren angeboten werden. Standard ist allerdings bei Therapieansprechen und guter Verträglichkeit das Fortführen einer neoadjuvant begonnenen Chemotherapie (S3-Leitlinie, 2019b).

Zur systemischen Behandlung von Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs stehen neben Platinderivaten, Irinotecan, 5-FU und seinen Derivaten (Nebenwirkungen siehe Hintergrund zum mCRC), Taxane sowie neue zielgerichtete Substanzen zur Verfügung. Obgleich langjährig eingesetzt, hat das historisch verwendete Anthrazyklin Epirubicin inzwischen keinen Stellenwert mehr. Die Daten der großen REAL2-Studie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom belegen die Nicht-Unterlegenheit von Oxaliplatin gegenüber Cisplatin (Cunningham et al., 2008). Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils wird die Substanz in Deutschland auch bei fehlender Zulassung für das Magenkarzinom sowohl perioperativ als auch palliativ eingesetzt. Neben infusionalem 5-FU wird vor allem Capecitabin als äquipotente orale Alternative mit typischem Nebenwirkungsprofil verwendet (Kang et al., 2009). Als weitere orale Formulierung steht die Substanz S-1 mit unterschiedlichen maximal tolerierten Dosen für asiatische und kaukasische Patienten zur Verfügung (Koizumi et al., 2008, Ajani et al., 2013). Beim Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann nach Leitlinie auch in der Erstlinientherapie statt einer Platin/5-FU-haltigen Kombinationstherapie im Sinne eines off-Label-Use eine Irinotecan/5-FU-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden (S3-Leitlinie, 2019b). Auch als Monosubstanz kann Irinotecan als Zweitlinienmedikament angeboten werden. Die Taxane Docetaxel und Paclitaxel werden als Monosubstanzen sowie in Kombination mit weiteren Zytostatika bei der Behandlung des Adenokarzinoms von Magen und AEG-Tumoren verwendet. In einer großen Phase II-Studie mit über 450 Patienten konnte für Docetaxel in

Kombination mit Cisplatin und 5-FU eine signifikante Steigerung der RR und des Überlebens gezeigt werden, allerdings bei inakzeptabel hoher Rate an höhergradiger und komplizierter Neutropenie (Van Cutsem et al., 2006). In Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU konnte mit Docetaxel als FLOT-Regime eine effektive Behandlung mit tolerablen Nebenwirkungen und einer Durchführbarkeit auch bei fitten älteren Patienten demonstriert werden (Al-Batran et al., 2013, Al-Batran et al., 2008a). Paclitaxel wird in der Zweitlinie als Monotherapie oder in Kombination mit Ramucirumab eingesetzt.

In der TOGA-Studie konnte für human epidermal growth factor receptor 2 (Her2/neu)-überexprimierende Tumoren durch den Einsatz des Antikörpers Trastuzumab zur Chemotherapie eine signifikant verbesserte PFS und OS erreicht werden (Bang et al., 2010). Die Bestimmung der Expression des prädiktiven Biomarkers Her2/neu wurde daraufhin als obligat für die Erstlinientherapie in der Leitlinie verankert (S3-Leitlinie, 2019b, S3-Leitlinie, 2018). Der gegen VEGFR-2 gerichtete AK Ramucirumab wurde in 2 großen Studien in Kombination mit Paclitaxel und als Monotherapie bei vorbehandelten Magenkarzinomen und AEG-Tumoren untersucht. Beide Studien zeigten in der Zweitlinientherapie eine Verbesserung bei OS und PFS (Wilke et al., 2014, Fuchs et al., 2014).

In der palliativen Situation stellt die Her2/neu-Testung zum aktuellen Zeitpunkt den einzigen etablierten prädiktiven Biomarker dar, während eine Testung in der neoadjuvanten Situation noch nicht empfohlen wird. Eine Entscheidung zur Zweitlinientherapie wird maßgeblich vom Zustand des Patienten (ECOG), der Motivation, der mutmaßlichen Tumorbilogie und der Toxizität einer vorherigen Behandlung abhängig gemacht. Experimentelle Ansätze mit Expressionsanalysen von Genen des Zellwachstums und der Zelladhäsion konnten in Studien zur Abschätzung von Prognose und Metastasierungswahrscheinlichkeit eingesetzt werden. Dennoch bleibt die Forderung nach nicht-invasiven, spezifischen Biomarkern bestehen, die eine frühe Detektion der Erkrankung und eine Lenkung der Behandlung erlauben (Matsuoka and Yashiro, 2018). Neben der histologisch-pathologischen Diagnose und der Klassifizierung nach Laurén rückt in den letzten Jahren basierend auf den Arbeiten des The Cancer Genome ATLAS (TCGA) Research Network eine genomische Charakterisierung und eine Klassifikation von Magenkrebs anhand von 4 molekularen Typen in den Fokus. Hier werden EBV-positive, MSI-H, genomisch stabile Tumoren und Tumoren mit chromosomaler Instabilität voneinander unterschieden (The Cancer Genome Atlas Research, 2014). EBV-positive Tumoren weisen eine hohe Expression von Programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) und Programmed cell death 1

ligand 2 (PD-L2) sowie eine DNA-Hypermethylierung auf. Der MSI-H Subtyp präsentiert häufig mutationsassoziierte Neoantigene und zeichnet sich durch eine vermehrte PD-L1-Expression aus (Matsuoka and Yashiro, 2018). Gerade vor dem Hintergrund der jüngsten positiven Daten für eine Checkpoint-Inhibition beim Magenkarzinom und AEG-Tumoren werden neue prädiktive Biomarker wie der Combined Positive Score (CPS-Score) zur Vorhersage des Ansprechens einer Checkpoint-Blockade zunehmend eingesetzt (Moehler et al., 2020, Kato et al., 2020).

Für das operativ behandelbare Magenkarzinom stellt die Leitlinie als relevante Prognosefaktoren die Lokalisation des Tumors, das T-Stadium, das N-Stadium, die Ratio von befallenen Lymphknoten zu untersuchten Lymphknoten, den R0-Status, eine Metastasierung und eine Gefäßinvasion heraus (S3-Leitlinie, 2019b). Der histopathologische Regressionsgrad nach neoadjuvanter Chemotherapie hat beim Magenkarzinom und den AEG-Tumoren einen prognostischen Stellenwert und korreliert mit dem OS (Spoerl et al., 2018, Becker et al., 2003, Ott et al., 2013). Andere Arbeiten weisen auf einen möglichen Stellenwert des Erreichens eines kompletten pathologischen Ansprechens (complete pathologic response, pCR) nach neoadjuvanter Therapie als prognostischen Faktor hin (Lorenzen et al., 2013). Diesen Ansätzen gemeinsam ist das Vorliegen des Parameters erst posttherapeutisch und postoperativ. Mittels prätherapeutisch vorliegender Parameter (Lage des Tumors, Grading und Typ nach Laurén) konnte in einer retrospektiven Arbeit ein Score entwickelt werden, mit dessen Hilfe prognostische Aussagen bezüglich des Ansprechens und der Prognose möglich sind. Allerdings konnten keine Faktoren, die patientenbezogen sind oder sich auf die applizierte Chemotherapie und das Ansprechen beziehen, berücksichtigt werden (Lorenzen et al., 2012). Eine neoadjuvante Chemotherapie birgt das Risiko von potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder eines Nicht-Ansprechens, was zu einer Prognoseverschlechterung beim Patienten führen kann. Des Weiteren wäre eine Verlaufsbeurteilung im Laufe der neoadjuvanten Therapie wünschenswert, um hier gegebenenfalls einen Wechsel des Regimes durchzuführen oder den Patienten frühzeitig einer chirurgischen Weiterbehandlung zuzuführen. Weitere offene Fragen betreffen die perioperative Morbidität und Mortalität nach einer intensivierten neoadjuvanten Chemotherapie.

## Intensivierte neoadjuvante Chemotherapie

Seit der Publikation der MAGIC-Studie im Jahre 2006 von Cunningham et al. wird die perioperative Chemotherapie als Standard in Westeuropa für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs und des Magens angesehen (Smyth et al., 2016, S3-Leitlinie, 2019b, Cunningham et al., 2006). Im Rahmen der perioperativen Therapie ist es Ziel der neoadjuvanten Therapie, die Tumorlast zu reduzieren, dadurch die Chance auf eine R0-Resektion zu erhöhen und mutmaßlich okkulte Mikrometastasen zu eliminieren (Ge et al., 2012).

In die MAGIC-Studie wurden Patienten mit resektablem Adenokarzinom von Magen, gastroösophagealem Übergang oder distalem Ösophagus eingeschlossen. Die Studie konnte einen klaren Vorteil mit Downstaging, mehr kurativen R0-Resektionen und einem signifikant verbesserten OS durch die Chemotherapie mit 3 Zyklen nach dem ECF-Regime (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU), jeweils vor und nach einer Operation, im Vergleich zur alleinigen Operation zeigen (Cunningham et al., 2006). Die Ergebnisse der MAGIC-Studie werden im Wesentlichen von der französischen ACCORD-Studie bestätigt. In dieser Studie konnten eine signifikant erhöhte R0-Resektionsrate und ein Rückgang der Lymphknotenbeteiligung im Chemotherapie-Arm erreicht werden (Ychou et al., 2011). Zusammengefasst konnten beide Studien bestätigen, dass eine perioperative Chemotherapie zu einem „downstaging“ führt und die Wahrscheinlichkeit einer potenziell kurativen R0-Resektion und damit eine Verbesserung vom PFS und OS bewirkt. Zugleich wurde offensichtlich, dass die adjuvante Chemotherapie in beiden Studien nur bei ungefähr der Hälfte der Patienten appliziert werden konnte. Dies führte zu der Hypothese, dass der Benefit der perioperativen Chemotherapie durch die präoperative, neoadjuvante Behandlung vermittelt wird (Ychou et al., 2011, Cunningham et al., 2006).

Zielsetzung der hier vorgestellten NeoFLOT-Studie war es deshalb, ein intensiviertes, hochaktives Regime einer neoadjuvanten Therapie bei operablem Adenokarzinom vom Magen und gastroösophagealen Übergang zu untersuchen. Als Chemotherapie-Backbone wurde das zweiwöchentlich zu applizierende FLO-Regime (5-FU, LV, Oxaliplatin) gewählt, welches sich als weniger toxisch und als wenigstens so effektiv wie das wöchentliche PLF-Regime (Cisplatin, LV, 5-FU) dargestellt hatte (Al-Batran et al., 2008b). Das FLOT-Regime besteht im Wesentlichen aus der Hinzunahme von Docetaxel zum FLO-Regime, basierend auf der deutlich besseren Effektivität von DCF (Docetaxel, Cisplatin, 5-FU) verglichen mit ECF im

palliativen Setting (Van Cutsem et al., 2006, Roth et al., 2007). Des Weiteren sind in der Literatur die hohe Wirksamkeit und die gute Toleranz auch bei fitten älteren Patienten belegt (Al-Batran et al., 2013, Al-Batran et al., 2008a). Im Vergleich zur Standardbehandlung analog MAGIC wurde mit der vorliegenden Studie die neoadjuvante Therapie auf zwei Arten intensiviert: (i) das FLOT-Regime beinhaltet Docetaxel zur Erhöhung der Wirksamkeit (ii) die verlängerte Gabe von 6 Zyklen FLOT über insgesamt 12 Wochen übertrifft die Dauer der Therapie über 9 Wochen nach dem ECF-Protokoll.

Patienten mit einem T3/T4- und/oder nodalpositiven, histologisch bestätigten Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang (nach der Klassifikation nach Sievert und Stein (Siewert and Stein, 1998)) konnten in die Studie eingeschlossen werden. Das Staging wurde vor Therapiebeginn, nach 3 Zyklen und präoperativ nach 6 Zyklen FLOT durchgeführt. Nachsorgeuntersuchungen wurden alle 3 Monate bis zu 36 Monaten durchgeführt. In der NeoFLOT-Studie wurde FLOT in der Dosierung 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> über 24h, LV 200 mg/m<sup>2</sup> über 1h, Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> über 2h und Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> über 1h q2w gegeben. Primärer Endpunkt war die R0-Resektionsrate. Sekundäre Endpunkte umfassten die pCR-Rate (definiert als T0N0), den histologischen Regressionsgrad nach Becker et al. (Becker et al., 2003), die Sicherheit der Chemotherapie, die Toxizität, operative und postoperative Komplikationen sowie PFS und OS.

Zwischen Oktober 2009 und Juli 2011 wurden 58 Patienten in 11 deutschen Zentren rekrutiert. Das mediane Alter lag bei 61 Jahren, mehr als 2/3 der Patienten waren männlich. Häufigstes Tumorstadium war cT3, über 3/4 der Patienten war nodal-positiv. Zu fast 60% handelte es sich um AEG-Tumoren.

Eine primäre R0-Resektion konnte bei 86% der Patienten durchgeführt werden. Ein Downstaging war beim T-Stadium in 59% und beim N-Stadium in 51% der Patienten möglich. 20% (10/50) der Patienten erreichte eine pCR (Becker Score Grad 1a), während weitere 20% der Patienten weniger als 10% intakte Tumorzellen bei der Beurteilung der histopathologischen Regression (Becker Score Grad 1b) aufwiesen. Von diesen Patienten hatten 85% einen intestinalen Typ, 10% einen diffusen Typ und 5% einen gemischten Typ nach der Laurén-Klassifikation. Nach einem medianen follow-up von 24,5 Monaten lag das mediane DFS bei 32,9 Monaten, während das mediane OS noch nicht erreicht war. Patienten, die einen Becker Score 1a/1b erreichten, hatten ein signifikant längeres OS verglichen mit Patienten mit

einem Becker Score von 2/3. Ebenso wiesen Patienten mit einem intestinalen

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2015, Tabelle 1.

**Abb. 20: Patientencharakteristika NeoFLOT-Studie:** Baseline-Patientencharakteristika der intent-to-treat (ITT)-Population. Age: Alter; Cannot be determined: kann nicht festgestellt werden; Clinical N stage: klinischer (c)N-Status; Clinical T stage: klinischer (c)T-Status; Diffuse: diffuser Typ nach Laurén; Female: weiblich; Gastroesophageal junction: gastroösophagealer Übergang, AEG; Histological subtype: histologische Untergruppe; Intestinal: intestinaler Typ nach Laurén, Male: männlich; Mixed type: gemischter Typ nach Laurén; Unknown: unbekannt; Sex: Geschlecht; Tumor localization: Lage des Tumors. <sup>1</sup>N+ sind Patienten mit Lymphknotenbefall, bei denen die exakte Nummer der positiven Lymphknoten nicht angegeben ist. Diese kann N1, N2 oder N3 sein. <sup>2</sup> Wie in der zentralen pathologischen



Befundung angegeben. Die Berichte der lokalen Pathologien beurteilten 12/58 Proben als nicht klassifizierbar nach der Laurén-Klassifikation. (Schulz et al., 2015)

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2015, Tabelle 2.

**Abb. 21: Pathologisches und histopathologisches Ansprechen:** Pathologischer Bericht der per-protocol analysis. Distant metastasis classification: Klassifizierung der Fernmetastasierung; Histologic regression grade: histologischer Regressionsgrad; Pathological remission rate: pathologische Remissionsrate; pCR: complete pathological remission: vollständige pathologische Remission; Post-therapeutic tumor classification: posttherapeutische Tumorklassifikation; Post-therapeutic lymph node classification: posttherapeutische Lymphknotenklassifikation; Resection rate: Resektionsrate (in Bezug auf

tumorfreie Schnittränder); range: Spannweite; Unknown: unbekannt. <sup>1</sup>Bei 2 Patienten wurde intraoperativ eine funktionale Inoperabilität festgestellt. (Schulz et al., 2015)

Typ nach Laurén ein signifikant längeres OS und ein verbessertes PFS verglichen mit einem nicht-intestinalen Tumortyp auf. Die mediane Dosisintensität über alle Zyklen lag bei 89%. Die häufigsten hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4 waren Neutropenie (29%) und Leukozytopenie (24%), eine febrile Neutropenie trat bei 1,7% der Patienten auf. Die häufigsten gastrointestinalen Toxizitäten Grad 3/4 waren Durchfall (12%), Mukositis (7%) und Übelkeit und Erbrechen (7%). Die behandlungsbedingte Mortalität lag bei 3,4% (2/58). Eine adjuvante Therapie, die nicht mehr Teil des Behandlungsprotokolls war, wurde bei 72% der Patienten durchgeführt (Schulz et al., 2015).

In der vorliegenden Arbeit präsentierte sich die Studienpopulation mit 40% Magenkarzinomen und 60% AEG-Tumoren, was eher der Verteilung in anderen Studienpopulationen (Ychou et al., 2011, Thuss-Patience et al., 2012, Ferri et al., 2012) als den Verhältnissen in der MAGIC-Studie entspricht, in der 75% der Patienten an einem Magenkarzinom erkrankt waren (Cunningham et al., 2006). Die R0-Resektionsrate von 86% in der vorliegenden NeoFLOT-Studie lässt sich mit einer R0-Resektionsrate von 79% in der MAGIC- und von 87% in der ACCORD-Studie nach jeweils neoadjuvanter Therapie ins Verhältnis setzen (Ychou et al., 2011, Schulz et al., 2015, Cunningham et al., 2006). Die NeoFLOT II-Studie, in der 4 Zyklen neoadjuvante FLOT gegeben wurden, konnte bei 47 operierten Patienten eine R0-Resektionsrate von 92% erreichen (Ridwelski et al., 2015). Inzwischen konnte in mehreren Arbeiten für Ösophaguskarzinome (Kelsen et al., 2007, Kelsen et al., 1998, Group, 2002, Allum et al., 2009) und Magenkarzinome (Rohatgi et al., 2006, Persiani et al., 2005) eine positive Korrelation zwischen R0-Resektionsrate und Langzeitüberleben nach neoadjuvanter Therapie nachgewiesen werden. Die Hinzunahme von Docetaxel zur neoadjuvanten Therapie wurde in weiteren Studien untersucht. Während durch die Therapie mit einem Standard DCF-Regime eine R0-Resektionsrate von 100% erreicht werden konnte (Ferri et al., 2012), lag die R0-Resektionsrate bei einem modifizierten DCF-Protokoll bei 85% (Biffi et al., 2010) und mit dem DCX (Docetaxel, Cisplatin, Capecitabin)-Regime bei 90% (Thuss-Patience et al., 2012). Weitere Untersuchungen bei Ösophagus-, Magen- und den AEG-Tumoren legen nahe, dass ein Überlebensvorteil durch die perioperative Chemotherapie nur bei metabolischem und histopathologischem Ansprechen zu erwarten ist (Ott et al., 2006, Lowy et al., 1999, Lorenzen et al., 2013).

Die in der NeoFLOT-Studie nachgewiesene pCR-Rate von 20% schneidet im Vergleich zu weiteren Taxane-haltigen Studien, bei denen die pCR-Raten in der per-protocol-Auswertung

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2015, Abbildung 2 a - d.

**Abb. 22: Überleben nach intensivierter neoadjuvanter Therapie:** (a) Kaplan-Meier Kurven für Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) in der intent-to-treat (ITT)-Population; (b) Kaplan-Meier Kurven für OS mit durchgeführter OP in der ITT-Population: Becker Score 1a/b vs. 2/3; (c) Kaplan-Meier Kurven für OS mit durchgeführter OP in der ITT-Population: intestinaler Typ nach Laurén vs. nicht-intestinaler Typ nach Laurén; (d) Kaplan-Meier Kurven für PFS mit durchgeführter OP in der ITT-Population: intestinaler Typ nach Laurén vs. nicht-intestinaler Typ nach Laurén. Intestinal type: intestinaler Typ nach Laurén, HR: hazard ratio, Risikoquotient; OS: overall survival, Gesamtüberleben; PFS: progression-free survival, progressionsfreies Überleben; probability of survival: Überlebenswahrscheinlichkeit; regression: histologischer Regressionsgrad nach Becker; Time (months): Zeit (Monate). (Schulz et al., 2015)

zwischen 10-14% lagen, günstig ab (Thuss-Patience et al., 2012, Ferri et al., 2012, Biffi et al., 2010). Allerdings muss hier angemerkt werden, dass dies im Vergleich zur Vor-Taxan-Ära zum Teil auf Kosten einer erhöhten Toxizität erkaufte ist (Ychou et al., 2011, Starling et al., 2009, Schuhmacher et al., 2010, Cunningham et al., 2006). Eine Beobachtungsstudie, bei der Patienten im median 4 Zyklen FLOT erhielten, konnte eine vergleichbare pCR-Rate von 17% für alle Patienten und von 31% bei Patienten mit intestinalem Typ nach Laurén nachweisen

und bestätigt somit unseren Befund (Homann et al., 2012). Die hier vorgelegten deutlich

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2015, Tabelle 3.

**Abb. 23: Toxizität NeoFLOT-Studie:** Nebenwirkungen nach National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 4 in der intent-to-treat (ITT)-Population. Alopecia: Alopezie; Anemia: Anämie; Constipation: Verstopfung; Diarrhea: Durchfall; Elevated: erhöht; Febrile neutropenia: febrile Neutropenie; Fever: Fieber; gastrointestinal: gastrointestinal; GGT: Gamma Glutamyltransferase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Grade: Grad; Hematological: hämatologisch; Leukopenia: Leukopenie; Loss of appetite: Appetitverlust; Loss of weight: Gewichtsverlust; Other: sonstige; Nausea: Übelkeit; Neurosensory: neurosensorisch; Neutropenia: Neutropenie; Thrombocytopenia: Thrombozytopenie; Toxicity: Toxizität; Vomiting: Erbrechen. <sup>1</sup>7/58 der Patienten erhielten eine Sekundärprophylaxe mit G-CSF. <sup>2</sup>Diese 2 Patienten starben an einer Sepsis nach Applikation der Studienmedikation. Dies entspricht einem NCI-CTC Grad 5. (Schulz et al., 2015)

besseren Überlebensdaten der Patienten mit histologischer Regression und der überwiegende Anteil des intestinalen Tumortyps sprechen für einen Einfluss des Tumortyps nach Laurén auf Ansprechen und Prognose nach neoadjuvanter Therapie (Ott et al., 2013, Homann et al., 2012). Mögliche weitere Einflussfaktoren von prognostischem und prädiktivem Wert sind die Tumorlokalisation und das Grading (Reim et al., 2012, Lorenzen et al., 2012).

Postoperativ erhielten 72% der Patienten eine adjuvante Therapie, die Mehrheit (38,5%) führte die Chemotherapie mit dem FLOT-Regime fort. Dieser Anteil ist höher als in einigen älteren Studien (Ychou et al., 2011, Kelsen et al., 1998, Cunningham et al., 2006), aber durchaus vergleichbar mit jüngeren Studien, bei denen die adjuvante Chemotherapie bei 73% beziehungsweise 67% der Patienten begonnen wurde (Thuss-Patience et al., 2012, Ferri et al., 2012). Mögliche Erklärungen sind hier eine bessere Patientenselektion, aber auch verbesserte präoperative und operative Therapieergebnisse.

Die erhobenen Daten zur Toxizität entsprechen im Wesentlichen den Daten in der Literatur, die im palliativen Setting erhoben wurden. Die Hinzunahme von Docetaxel erhöht die Toxizität mit mehr hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen. In der vorliegenden Arbeit waren Neutropenie (29%) und Diarrhoe (12%) führende, aber beherrschbare Grad 3/4 Toxizitäten. Ferri et al. berichten von einer Neutropenierate Grad 3/4 von 14% und einer akzeptablen Rate von febriler Neutropenie von 2,3% ohne das Auftreten einer behandlungsbedingten Mortalität (Ferri et al., 2012). Dies beruht am ehesten auf dem in dieser Studie vorgeschriebenen Einsatz von granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), während in der NeoFLOT-Studie 7/58 Patienten eine Sekundärprophylaxe mit G-CSF erhielten. DCX, so wie in der Studie von Thuss-Patience et al. eingesetzt, führte zu einer höheren Rate an Neutropenie Grad 3/4 (77%) und neutropenem Fieber Grad 3/4 (22%), was aber mittels Dosisreduktion ohne G-CSF-Gabe beherrschbar war (Thuss-Patience et al., 2012). Somit kann die primäre oder sekundäre Prophylaxe mit G-CSF als Möglichkeit gesehen werden, eine sichere und dosisdichte perioperative Chemotherapie durchzuführen. Die gute Durchführbarkeit des hier vorgestellten, intensivierten präoperativen Protokolls ist durch die mediane Dosisintensität von 89% demonstriert. Dennoch weisen die beiden behandlungsbedingten Todesfälle auf die Notwendigkeit einer sorgfältigen Patientenauswahl hin.

Im Jahre 2016 wurden die ersten Ergebnisse der multizentrischen randomisierten Phase II/III-FLOT4-Studie publiziert. Patienten mit einem resektablen Magenkarzinom oder AEG-Tumor

wurden in die beiden Therapiearme mit je 3 Zyklen perioperativ ECF oder ECX nach dem MAGIC-Standard oder je 4 Zyklen perioperativ FLOT randomisiert. Durch die Therapie mit FLOT konnte mit 16% eine signifikant bessere pCR-Rate, verglichen mit ECF (6%), erreicht werden. Auch hier sehen die Autoren das gute Ergebnis im Zusammenhang mit einer verstärkten Aktivität von FLOT bei Tumoren mit intestinalem Typ (Al-Batran et al., 2016). In einer Auswertung von Sicherheit und Effektivität des perioperativ eingesetzten FLOT-Regimes zeigte sich, dass sich das Erreichen einer kompletten histopathologischen Regression in ein signifikant besseres OS zugunsten der mit FLOT behandelten Patienten übertragen lässt (Al-Batran et al., 2019). Somit haben die Ergebnisse der FLOT4-Studie den Stellenwert der perioperativen Therapie in der Leitlinie bestätigt, und FLOT gilt als neuer Standard für Patienten, die keine Kontraindikation aufweisen (S3-Leitlinie, 2019b). Zur Klärung des Stellenwerts einer intensivierten und prolongierten neoadjuvanten Therapie mit 6 Zyklen FLOT, wie in der NeoFLOT-Studie praktiziert, müsste ein direkter Vergleich in einer randomisierten Studie durchgeführt werden.

## Prädiktive SNPs bei intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie

Basierend auf den Ergebnissen der MAGIC-Studie ist die perioperative Chemotherapie Therapiestandard für resektable Magenkarzinome und AEG-Tumoren im Stadium II und III (Cunningham et al., 2006). Das FLOT-Regime wurde aus dem gut tolerierten FLO-Regime durch die Hinzunahme von Docetaxel entwickelt. Im perioperativen Setting zeigte die Behandlung mit FLOT eine erhöhte pCR-Rate verglichen mit dem alten Standard ECF oder ECX (Al-Batran et al., 2016). Das histopathologische Ansprechen übertrug sich auch in ein signifikant verlängertes PFS und OS von FLOT im Vergleich zum Kontrollarm (medianes PFS 30 vs. 18 Monate, HR=0,75, p=0,004; medianes OS 50 vs. 35 Monate, HR=0,77, p=0,012) (Al-Batran et al., 2019). Mit der NeoFLOT-Studie wurde die Frage adressiert, ob 6 Zyklen einer neoadjuvanten Therapie mit FLOT sicher und effektiv sind (Schulz et al., 2015). Da gerade eine verlängerte neoadjuvante Therapie vermeintliche Nebenwirkungen aufweist, wäre hier eine Vorhersage der zu erwartenden Toxizität und des Ansprechens vor Gabe wünschenswert. Daher rückten Gene, die in den Metabolismus von Chemotherapeutika involviert sind oder Ziele von 5-FU, Oxaliplatin und Docetaxel darstellen, zunehmend in den Fokus bei der Suche nach Biomarkern.

Im palliativen Setting wurden von Goekkurt et al. Polymorphismen für die Therapie mit 5-FU und Cisplatin in der TS, Methyltetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), Glutathion S-Transferase Pi 1 (GSTP1), Glutathion S-Transferase Theta 1 (GSTT1), Glutathion S-Transferase Mu 1 (GSTM1), Excision repair cross-complementation group-1 (ERCC1) und Excision repair cross-complementation group-2 (ERCC2) untersucht. In einem Kollektiv von 50 Patienten mit größtenteils metastasiertem Magenkarzinom konnten die Autoren anhand eines günstigen TS- und GSTP1-Genotyps Patienten identifizieren, die von einer Therapie mit 5-FU und Cisplatin profitieren (Goekkurt et al., 2006). Eine weitere Arbeit aus der Arbeitsgruppe konnte für mit FLOT therapierte Patienten einen Zusammenhang zwischen einem TS-Promotor-Polymorphismus und dem Auftreten von hämatologischer Toxizität zeigen (Goekkurt et al., 2009b). In einer chinesischen Studie mit über hundert Magenkarzinom-Patienten unter neoadjuvanter Therapie mit Platin und 5-FU wurde der Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und SNPs in den Genen von MTHFR, Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPYD), Uridinmonophosphat-Synthetase (UMPS) [alias Orotat-Phosphoribosyl-Transferase (OPRT)], ERCC1, X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 1 (XRCC1) und anderen Genen beleuchtet. Von 13 untersuchten SNPs in 8 Genen konnte für den

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2018, Abbildung S1.

**Abb. 24: Enzyme des 5-FU-/Folat-/Methionin-Metabolismus:** Der Metabolismus von 5-FU und Methionin und seine Stoffwechselwege. Die hier untersuchten Gene sind grau hinterlegt. damage: Schaden; DNA: deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure (DNS); DHFR: dihydrofolate reductase, Dihydrofolat-Reduktase; MTR: Methionine Synthase, Methionin-Synthase; MTHFR: Methylene tetrahydrofolate reductase, Methyltetrahydrofolat-Reduktase; OPRT: orotate phosphoribosyltransferase, Orotat-Phosphoribosyl-Transferase; RNA: ribonucleic acid, Ribonukleinsäure (RNS); SHMT: Serine hydroxymethyl transferase, Serin-Hydroxymethyl-Transferase; Synthesis: Synthese; THF: tetrahydrofolate, Tetrahydrofolat; TP: thymidine phosphorylase, Thymidinphosphorylase; TS: thymidylate synthase, Thymidylat-Synthase; TK: thymidine kinase, Thymidinkinase; 5-dTMP: 5-deoxythymidine monophosphate, 5-Deoxythymidinmonophosphat; 5-FU: 5-Fluoruracil; 5-dUMP: 5-deoxyuridine monophosphate, 5-Deoxyuridinmonophosphat; 5-FdUDP: 5-fluorodeoxyuridinediphosphate, 5-Fluorodeoxyuridindiphosphat; 5-FdUMP: 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, 5-Fluorodeoxyuridinmonophosphat; 5 methyl THF: 5 methyl tetrahydrofolate, 5-Methyltetrahydrofolat; 5-FUDP: 5-fluorouridine diphosphate, 5-Fluorouridindiphosphat; 5-FUdR: 5-fluorodeoxyuridine, 5-Fluorodeoxyuridin; 5-FUMP: 5-fluorouridine monophosphate, 5-Fluorouridinmonophosphat; 5-FUTP: 5-fluorouridine triphosphate, 5-Fluoruridin-Triphosphat; 5,10 methylene THF: 5,10-methylene-tetrahydrofolate, 5,10-Methylenetetrahydrofolat. Adaptiert mit Erlaubnis der BMJ Publishing Group Limited (Fareed et al., 2009) und der Erlaubnis der Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature (Sarbia et al., 2006). (Schulz et al., 2018)



Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2018, Abbildung S2.

**Abb. 25: Enzyme des BER- und NER-Pathway:** Die base excision repair (BER, Basenexzisionsreparatur)- und nucleotide excision repair (NER, Nukleotidexzisionsreparatur)-Stoffwechselwege. Die hier untersuchten Gene sind grau hinterlegt. AP endonuclease: apurinic/apyrimidinic endonuclease, AP-Endonuklease, APE1; BER: base excision repair; CSB: CS-B protein, auch: ERCC6; DNA: deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure (DNS); DDB1: DNA damage-binding protein 1; DDB2: damage specific DNA binding protein 2; NER: nucleotide excision repair; O6-MGMT: O6-methylguanin-DNA- methyltransferase, O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; ERCC1: excision repair cross-complementation group 1; ERCC2: excision repair cross-complementation group 2; ERCC5: excision repair cross-complementation group 5; ERCC6: excision repair cross-complementation group 6; MMS19: MMS19 nucleotide excision repair protein homolog; RAD23A: UV excision repair protein RAD23; RFC: replication factor C; RNA: ribonucleic acid, Ribonukleinsäure (RNS); RPA: replication protein A; TFIIH: transcription factor II human; XAB2: XPA binding protein 2; XPA: Xeroderma Pigmentosum complementation group A; XPB: Xeroderma Pigmentosum complementation group B, auch: ERCC3; XPC: Xeroderma Pigmentosum complementation group C; XPD: Xeroderma Pigmentosum complementation group D, auch: ERCC2; XPF: Xeroderma Pigmentosum complementation group F, auch: ERCC4; XPG: Xeroderma Pigmentosum complementation group G, auch: ERCC5; XRCC1: X-ray repair cross-complementing protein 1. (Schulz et al., 2018)

rs717620 ABCC2-24C>T (ATP-binding cassette sub-family C member 2)-Polymorphismus eine Assoziation mit dem Ansprechen beschrieben werden (Li et al., 2016). Für die TS als primäres

Ziel von 5-FU ist der TS tandem repeat-Polymorphismus TS 5'-untranslated region (TS5utr) als prädiktiver Faktor für Toxizität und Effektivität bei metastasiertem Magenkarzinom und AEG-Tumor beschrieben worden (Lu et al., 2006, Goekkurt et al., 2009b). Die Expression der TS kann noch weiter durch einen SNP innerhalb von TS5'utr modifiziert werden, was zu einer erhöhten 5-FU-Aktivität und verringerter Expression, Funktion und Regenerationskapazität des Enzyms führt (Mandola et al., 2003, Goekkurt et al., 2009b). Des Weiteren ist die 5-FU-Metabolisierung teilweise OPRT-vermittelt (Fareed et al., 2009). Während die Methionin-Synthase (MTR) die Methionin-Synthese abschließt und am Folat-Stoffwechsel beteiligt ist, führt eine verringerte MTR-Aktivität zu einer verstärkten 5-FU-Wirkung (Zhao et al., 2016). Abbildung 24 zeigt schematisch die Beteiligung der TS und anderer Enzyme innerhalb des 5-FU-, Folat- und Methionin-Metabolismus.

Für eine Platin-basierte Chemotherapie wurden ebenfalls verschiedene Polymorphismen mit einer möglichen Assoziation von Ansprechen und Überleben beschrieben (Zhou et al., 2015, Xu et al., 2014). Zu den am häufigsten bezüglich ihrer Genvarianten und einer Assoziation mit der Effektivität von Chemotherapie untersuchten Genen gehören ERCC1, ERCC2 und XRCC1. Als Teil des base excision repair (BER, Basenexzisionsreparatur) und des nucleotide excision repair (NER, Nukleotidexzisionsreparatur) pathway nehmen die Enzyme an der DNA-Reparatur teil und vermitteln eine Resistenz gegen Platin in vitro sowie in vivo (Abb. 25).

Ziel der hier vorgestellten Untersuchung im neoadjuvanten Setting war es, den prädiktiven Wert von bereits im palliativen Setting publizierten Keimbahn-Polymorphismen primär im Hinblick auf Toxizität unter einer intensivierten neoadjuvanten Therapie und sekundär im Hinblick auf Therapieeffektivität zu untersuchen. Der Schwerpunkt wurde mit einem Panel von neuen SNPs (rs25487 (XRCC1), rs1805087 (MTR), rs11615 und rs3212986 (beide ERCC1), rs1799793 und rs13181 (beide ERCC2), rs1801019 (OPRT), rs16430del (3'-untranslated region TS Deletion, TS3utr del) und TS5utr tandem repeat) auf einen möglichen Einfluss auf Toxizität und Effektivität im neoadjuvanten Setting bei einer intensivierten und prolongierten Therapie mit dem FLOT-Regime gesetzt und als Subgruppenanalyse der NeoFLOT-Studie durchgeführt (Schulz et al., 2015).

Von 48 Patienten war ausreichend Tumormaterial für eine Analyse vorhanden. Die DNA-Extraktion erfolgte aus Mikrodissektionen des peritumorösen Stromagewebes. Eine Genotypisierung der SNPs gelang bei mindestens 88% der Patienten (42/48).

Bei einem Nachweis des A/A-Genotyps von rs1799793 in ERCC2 wurden signifikant mehr Thrombozytopenien  $\geq$  Grade 3 ( $p=0,04$ ) verglichen mit dem A/G- und G/G-Genotyp gefunden.

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2018, Tabelle 3.

**Abb. 26: Assoziation von SNPs von ERCC2 mit hämatologischer Toxizität:** Assoziation von SNPs von ERCC2 (rs13181 und rs1799793) mit dem Auftreten einer hämatologischen Toxizität Grad 0-2 vs.  $\geq 3$  gemäß der NCI-CTC (Version 4) Einteilung. A: adenine, Adenin; Anemia: Anämie; C: cytosine, Cytosin; ERCC2: excision repair cross-complementation group 2; G: guanine, Guanin; grade: Grad nach NCI-CTC; N: number, Anzahl; Leukopenia: Leukopenie; NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; Neutropenia: Neutropenie; SNP: single nucleotide polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus; Thrombocytopenia: Thrombozytopenie; T: thymine, Thymin. \*P: chi-Quadrat-Test oder Fisher's exact-Test (zweiseitig) im Fall einer 2x2-Tabelle. (Schulz et al., 2018)

In der Arbeit von Goekkurt et al. lagen beim Vorliegen dieses Genotyps signifikant häufiger Leukopenie und Nephrotoxizität vor, ohne Einfluss auf die Effektivität (Goekkurt et al., 2009a). Die Daten unserer Auswertung zeigten eine Assoziation des minor-Allels G mit einem verbesserten PFS und OS. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen weitere Studien, bei denen die Variante A/A mit einem schlechteren OS bzw. die Variante G/A mit einem reduzierten PFS vergesellschaftet ist (Liu et al., 2016, Li et al., 2013). Die Ergebnisse weiterer Studien sind widersprüchlich oder zeigen keine Assoziationen mit dem Überleben (Zhou et al., 2015, Zhong et al., 2015, Xue et al., 2015, Mo et al., 2015).

Der ERCC2-Polymorphismus rs13181 T/T-Genotyp zeigte in unserer Auswertung eine Assoziation mit Leukopenie höheren Grades, beim Nachweis des T-Allels mehr Diarrhoe und eine höhere pCR-Rate. Beim metastasierten Magenkarzinom fand sich ebenfalls eine Assoziation mit Leukopenie (Goekkurt et al., 2009a), allerdings kein Einfluss auf das Therapieansprechen (Goekkurt et al., 2009a, Yu et al., 2015). Weitere Arbeiten beschreiben Assoziationen mit Therapieansprechen und Überleben unter Oxaliplatin-basierter Therapie

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2018, Tabelle 6.

**Abb. 27: Assoziation von SNPs von MTR mit nicht-hämatologischer Toxizität:** Assoziation des SNP rs1805087 der Methionin-Synthase (MTR) mit dem Auftreten einer nicht-hämatologischen Toxizität Grad 0-1 vs.  $\geq 2$  gemäß der NCI-CTC (Version 4) Einteilung. A: adenine, Adenin; bp: base pair, Basenpaar; C: cytosine, Cytosin; Diarrhea: Diarrhoe; MTR: Methionin-Synthase; G: guanine, Guanin; grade: Grad nach NCI-CTC; N: number, Anzahl; NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; Neuropathy: Neuropathie; SNP: single nucleotide polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus; T: thymine, Thymin. \*P: chi-Quadrat-Test oder Fisher's exact-Test (zweiseitig) im Fall einer 2x2-Tabelle. (Schulz et al., 2018)

(Yin et al., 2011, Xue et al., 2015). Als möglicher Pathomechanismus wird eine höhere DNA-Reparaturkapazität und die daraus folgende Reduktion des zytostatischen Effekts von Oxaliplatin durch das G-Allel diskutiert (Yin et al., 2011). Auch hier sind widersprüchliche Daten auf unterschiedliche chemotherapeutische Regime, verschiedene Ethnien und kleine Fallzahlen zurückzuführen (Zheng et al., 2016, Yin et al., 2011, Goekkurt et al., 2006).

Rs11615 in ERCC1 wies in unseren Daten eine Assoziation mit Thrombozytopenie ( $p=0,008$ ) auf, während das minor Allel C prädiktiv für weniger Toxizität war. Leukopenie trat häufiger bei Patienten mit dem T/T- oder T/C-Genotyp im Vergleich zum C/C-Genotyp ( $p=0,02$ ) auf, ohne Einfluss auf die Effektivität. In einer chinesischen Kohortenstudie bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom war der T/T-Genotyp mit schlechterem Ansprechen und kürzerem OS vergesellschaftet (Liu et al., 2014). Eine Metaanalyse aus Studien mit Patienten mit CRC unter Oxaliplatin-basierter Therapie zeigte eine Assoziation des T-Allels von rs11615 mit reduziertem Ansprechen, PFS und OS vor allem bei asiatischen Patienten (Yin et al., 2011). Dieser Befund wird in einer chinesischen Arbeit bestätigt, in der bei Patienten mit Magenkarzinom unter einer Therapie mit FOLFOX das Vorliegen des T-Allels mit einer schlechteren Ansprechrates und kürzerem OS im Vergleich zum C/C-Genotyp assoziiert war (Zhong et al., 2015).

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Schulz et al., 2018, Abbildung 2.

**Abb. 28: Assoziation eines SNPs von OPRT mit Überleben und Ansprechen:** Kaplan-Meier Kurven für progressionsfreies Überleben (PFS) (A) und Gesamtüberleben (OS) (B) für das minor Allel des SNP rs1801019 der Orotat-Phosphoribosyl-Transferase (OPRT) sowie die Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) für das minor Allel von rs1801019. Allel: Allel; 95%; C: cytosine, Cytosin; CI: 95% Konfidenzintervall; G: guanine, Guanin; HR: hazard ratio; Months since start of treatment: Monate seit Therapiebeginn; ORR: overall response rate, Gesamtansprechrates; Probability of progression-free survival: Wahrscheinlichkeit des PFS; Probability of overall survival: Wahrscheinlichkeit des OS; \*P: Fisher's exact-Test (zweiseitig). (Schulz et al., 2018)

Bezüglich des Auftretens einer nicht-hämatologischen Toxizität konnte gezeigt werden, dass Patienten, die das homozygote AA des major Allels A von rs1805087 tragen, ein signifikant höheres Risiko einer Diarrhoe (Fisher's exact Test  $p=0,004$ ) sowie einer Diarrhoe höheren Grades ( $\chi^2$  Test  $p=0,05$ ) aufwiesen.

In Hinsicht auf die Therapieeffektivität war in unseren Daten für rs1801019 von OPRT das minor Allel C mit einer signifikant höheren ORR assoziiert (81% vs. 31%, Fisher's exact test  $p=0,004$ ) und führte zu einem längeren PFS (log-rank test  $p=0,13$ ; HR=0,51), RFS (log-rank test  $p=0,28$ ; HR=0,58) und OS (log-rank test  $p=0,16$ ; HR=0,51), ohne das statistische Signifikanzniveau zu erreichen (Abb.28). Goekkurt et al. beschreiben für diesen Genlocus für die Ala/Ala-Genvariante ein deutlich schlechteres OS und einen nicht signifikanten Trend zu einem schlechteren PFS (Goekkurt et al., 2009a).

In der vorgelegten Arbeit konnte der Einfluss verschiedener SNPs primär auf die Hämatotoxizität (rs1799793, rs13181, rs11615, TS5utr tandem repeat), und in geringerem Ausmaß auf die nicht-hämatologische Toxizität (rs1805087, rs13181) gezeigt werden. Ein

Einfluss auf die Effektivität ist hingegen weniger deutlich ausgeprägt und eher auf Ansprechen und pCR-Rate als auf das Überleben bezogen (rs1801019 und rs3212986).

Aufgrund der fast kompletten Konkordanz zwischen Keimbahn- und somatischer DNA bei pharmakogenetisch relevanten Genen und dem Vorhandensein von formalin-fixiertem Paraffin-eingebetteten Gewebe (formalin-fixed paraffin-embedded tissue; FFPE) konnte auf ausreichend Stromagewebe zurückgegriffen werden (McWhinney and McLeod, 2009). Limitationen der vorliegenden Untersuchung sind der geringe Probenumfang, das Nichtvorhandensein einer Validierungskohorte, fehlende Proben und nicht erfolgreiche Genotypisierungen. In der primär explorativen Auswertung wurde daher wegen des geringen Probenumfangs auf eine Adjustierung für multiples Testen verzichtet. Zwingend erforderlich ist bei eingeschränkter Vergleichbarkeit wegen verschiedener Chemotherapieprotokolle und Settings sowie der oft widersprüchlichen Daten in der Literatur somit eine prospektive Prüfung in einer größeren Kohorte, bevor Aussagen zum prädiktiven Stellenwert der SNPs gemacht werden können.

Während die Daten zur möglichen Vorhersage der Toxizität in einem engen Rahmen eine Übertragbarkeit auf Befunde in der Literatur zulassen, ist dies bezüglich des prädiktiven Stellenwerts der SNPs für Therapieansprechen nur sehr eingeschränkt möglich.

Dennoch können durch die vorliegenden Daten, die aus einer prospektiven Studie mit gut charakterisierten Patienten gewonnen wurden, Hypothesen generiert werden, welche dann in einem weiteren Schritt an einer unabhängigen Kohorte im selben Setting und mit derselben Chemotherapie validiert werden können. Generell erscheint aufgrund der Komplexität und der multiplen involvierten Enzyme im Stoffwechsel der Chemotherapeutika der Einsatz von SNPs in Panels sinnvoll. Auch müssen hier möglicherweise verschiedene Tumorbiologien und Unterschiede bezüglich der enzymatischen Ausstattung zwischen unterschiedlichen Ethnien bedacht werden. Der Einsatz von Next Generation Sequencing (NGS)-Technologien zur Definition von prädiktiven Biomarkern wird zukünftig als Teil der Präzisionsmedizin verstärkt zu Therapieeffektivität und Sicherheit beitragen.

## Operative Ergebnisse und perioperative Morbidität

Für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen und AEG-Tumoren ist seit der Veröffentlichung der MAGIC-Studie von Cunningham et al. im Jahre 2006 die perioperative Chemotherapie die Standardbehandlung in Westeuropa. In dieser Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass durch eine neoadjuvante Chemotherapie die Tumoren ein signifikantes Downstaging erfahren und dadurch die R0-Resektionsrate steigt (Cunningham et al., 2006). Dies führt zusammen mit der adjuvanten Chemotherapie zu einer Verbesserung von PFS und OS. Die Befunde sind im Wesentlichen durch die französische ACCORD-Studie bestätigt worden (Ychou et al., 2011). Auch die Arbeit von Schuhmacher et al. berichtet von einer höheren Rate von R0-Resektion und einer Reduktion der Lymphknotenmetastasen nach neoadjuvanter Vorbehandlung (Schuhmacher et al., 2010). Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die neoadjuvante Behandlung, so wie es in der MAGIC- und der ACCORD-Studie für das resektable Ösophaguskarzinom und AEG-Tumoren gezeigt wurde, konnte allerdings in der EORTC-Studie 40954 nicht bestätigt werden (Ychou et al., 2011, Schuhmacher et al., 2010, Cunningham et al., 2006).

Aufgrund des unbestrittenen Vorteils der perioperativen Therapie und der Tatsache, dass nur ungefähr die Hälfte der Patienten eine adjuvante Chemotherapie erhält, wurde die Hypothese aufgestellt, dass der Benefit der perioperativen Therapie dem neoadjuvanten Teil zuzuschreiben ist. Somit war die Rationale der NeoFLOT-Studie eine Intensivierung der neoadjuvanten Therapie mit 6 Zyklen FLOT. Die hierbei erreichte pCR-Rate von 20% übertrifft die pCR-Rate weiterer taxanhaltiger Protokolle (10–14%) (Thuss-Patience et al., 2012, Ferri et al., 2012, Biffi et al., 2010) und der pCR-Rate nach 4 Zyklen FLOT (Al-Batran et al., 2016).

Vor dem Hintergrund dieses Benefits durch eine gesteigerte Effektivität und eine erhöhte histopathologische Regression muss die Frage nach der möglicherweise erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität gestellt werden. Diese könnte indirekt durch eine erhöhte kumulative Toxizität oder aufgrund von direkten Effekten auftreten. Eine weitere mögliche Konsequenz wäre die nicht- oder eingeschränkte Therapiefähigkeit in Bezug auf die adjuvante Fortführung der perioperativen Chemotherapie. Im Rahmen der FLOT4-Studie wurde keine erhöhte perioperative Morbidität festgestellt. 40% der Patienten im ECF/ECX-Arm und 25% der Patienten im FLOT-Arm hatten mindestens ein perioperatives medizinisches oder chirurgisches serious adverse event (SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)) (Al-Batran et al., 2016). Bezüglich der chirurgischen Mortalität und Morbidität wurden

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Ganschow et al., 2020, Tabelle 1 u. 2.

**Abb. 29: Patientencharakteristika der 3 Kohorten NoCTx (keine neoadjuvante Chemotherapie), CTx (neoadjuvante Chemotherapie nach Standard) und IntCTx (intensivierte neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT): Alter der Patienten,**



Tumorlokalisation, Komorbiditäten, neoadjuvante Chemotherapie, Art der Operation und Umfang der Lymphknotendisektion der untersuchten 3 Kohorten. Abdominal-thoracic resection: Abdominothorakale Resektion; Age at time of diagnosis: Alter bei Erstdiagnose; Comorbidities: Komorbiditäten; CTx: neoadjuvante Chemotherapie nach Standard; Hypertension: Bluthochdruck; Lymph node dissection: Lymphknotendisektion; Mean: Mittelwert; IntCTx: intensivierte neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT; NoCTx: keine neoadjuvante Chemotherapie; Obesity: Adipositas; range: Spannweite; SD: standard deviation; Subtotal gastric resection: subtotale Gastrektomie; Transhiatal extended gastrectomy: transhiatal erweiterte Gastrektomie; Total gastrectomy: totale Gastrektomie; Tumor location: Tumorlokalisation; Type of neoadjuvant treatment: Art der neoadjuvanten Behandlung; Unknown: unbekannt. (Ganschow et al., 2020)

in beiden Armen eine vergleichbare 30-Tage-Mortalitätsrate (2% im FLOT-Arm, 3% im ECF-Arm) und chirurgische Komplikationen (51 % im FLOT-Arm, 50 % im ECF-Arm) festgestellt (Al-Batran et al., 2019).

Zielsetzung der hier vorgestellten Arbeit war daher die Untersuchung, ob eine verlängerte, hochaktive neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT die perioperative Morbidität und Mortalität für Patienten mit resektablem Magenkarzinom oder AEG-Tumoren im Vergleich zu einer perioperativen Therapie nach Standard oder einer alleinigen Operation erhöht. In einer retrospektiven Analyse wurde eine Subgruppe der NeoFLOT-Studie mit 49 Patienten sowie als Kontrollgruppe 488 Patienten, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der LMU München zwischen 2001 und 2014 wegen eines operablen Magenkarzinoms oder AEG-Tumors behandelt wurden, ausgewertet. Aus der Studienpopulation erhielten 132 Patienten (24,6%) Chemotherapie, während 356 Patienten (66,3%) keine perioperative Therapie erhielten. Die Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, waren tendenziell älter und wiesen, verglichen mit den beiden anderen Kohorten, mehr Magenkarzinome und weniger AEG-Tumoren auf. Abbildung 29 zeigt die eingesetzten neoadjuvanten Therapien und die jeweiligen chirurgischen Interventionen. Die Rate der R0-Resektion lag bei 76,2% nach neoadjuvanter Chemotherapie bzw. 86,7% nach intensivierter neoadjuvanter Therapie ( $p=0,15$ ). Die Rate der R0-Resektionen war bei den Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, signifikant höher (88,1%;  $p=0,01$ ). In der NeoFLOT-Subgruppe zeigte sich ein Shift der Tumoren zu einem kleineren Tumorstadium mit einem höheren Anteil von ypT0-Tumoren verglichen mit der konventionell-chemotherapierten Gruppe. Allerdings war der höchste Anteil an pT1- und pT2-Tumoren in der nicht-chemotherapierten Gruppe zu finden. Knapp die Hälfte aller Patienten musste postoperativ auf einer Intensivstation mit

einer Durchschnittsverweildauer von 3,6 Tagen (1-112 Tage) behandelt werden. Verglichen



**Abb. 30: Postoperativer pathologischer Befund der 3 Kohorten NoCTx (keine neoadjuvante Chemotherapie), CTx (neoadjuvante Chemotherapie nach Standard) und IntCTx (intensivierte neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT):** Histopathologische Ergebnisse nach den 3 Behandlungsgruppen getrennt. CTx: neoadjuvante Chemotherapie nach Standard; IntCTx: intensivierte neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT; NoCTx: keine neoadjuvante Chemotherapie; R status: (R0-)Resektionsstatus; stage: Stadium. (Ganschow et al., 2020)

mit den nicht-chemotherapierten oder nach Standard behandelten Patienten mussten die Patienten, die eine intensivierte präoperative Chemotherapie erhalten hatten, signifikant öfter postoperativ auf einer Intensivstation behandelt werden ( $p=0,01$ ;  $p=0,03$ ). Interessanterweise war die durchschnittliche Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation ohne vorherige neoadjuvante Therapie am längsten (8,3 Tage; standard

deviation (SD) 17,0), während Patienten nach intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Ganschow et al., 2020, Tabelle 4.

**Abb. 31: Postoperative Morbidität der 3 Kohorten NoCTx (keine neoadjuvante Chemotherapie), CTx (neoadjuvante Chemotherapie nach Standard) und IntCTx (intensivierte neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT):** Abscess: Abszess; Anastomotic leak: Anastomoseninsuffizienz; CTx: neoadjuvante Chemotherapie nach Standard; Diaphragmatic hernia: Zwerchfellhernie; Fascial dehiscence: Fasiendehiszenz; IntCTx: intensivierte neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT; Lymphatic fistula: Lymphfistel; NoCTx: keine neoadjuvante Chemotherapie; Other: andere; Pancreatic fistula: Pankreasfistel; Pneumonia: Pneumonie; Postoperative bleeding: Postoperative Blutung; Postoperative hematoma: postoperatives Hämatom; Resuscitation: Reanimation. (Ganschow et al., 2020)

öfter Bluttransfusionen erhielten. Innerhalb von 30 Tagen postoperativ erlebten 30,1% der Patienten mindestens eine Komplikation (ohne Chemotherapie 28,7%, nach Standardchemotherapie 31,1%, nach intensivierter Chemotherapie 30,6%). Nach intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie traten bei den Patienten vermehrt, allerdings bei absolut gesehen niedriger Fallzahl, Lymphfisteln auf. Davon abgesehen zeigte sich kein signifikanter Einfluss der intensivierten neoadjuvanten Therapie auf das Auftreten von perioperativen Komplikationen (Abb. 31). Bei insgesamt 38 Patienten (7,1%) trat im Verlauf eine Anastomoseninsuffizienz auf, sodass 28 einer chirurgischen Intervention bedurften. Postoperativ verstarben innerhalb von 30 Tagen insgesamt 14 Patienten (6 Patienten nach Sepsis, 3 Patienten nach Herzversagen, 1 Patient nach Lungenembolie, 1 Patient nach Leberversagen, 1 Patient nach Suizid, 2 Patienten unklar). Von diesen Patienten hatten 11

keine neoadjuvante Therapie, 2 Patienten eine Standardtherapie und 1 Patient eine intensivierte neoadjuvante Therapie erhalten. Bezüglich der postoperativen Mobilität in den

Abbildung aufgrund von  
Urheberrechten entfernt.  
Originalabbildung siehe Referenz  
Ganschow et al., 2020, Tabelle 5.

**Abb. 32: Einfluss der intensivierten neoadjuvanten Chemotherapie auf die perioperative Morbidität:** Risikoschätzung anhand eines bedingten logistischen Regressionsmodells stratifiziert nach Propensity Scores. Abscess: Abszess; Anastomotic leak: Anastomosensuffizienz; 95% confidence limits: 95% Konfidenzlimits; CTx: neoadjuvante Chemotherapie nach Standard; Fascial dehiscence: Fasziendehiszenz; IntCTx: intensivierte neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT; Lymphatic fistula: Lymphfistel; Odds ratio: relative Chance (OR); NoCTx: keine neoadjuvante Chemotherapie; Pneumonia: Pneumonie; Postoperative bleeding: Postoperative Blutung. (Ganschow et al., 2020)

jeweiligen Subgruppen zeigte sich in einer multivariaten Analyse kein Einfluss von Lebensalter ( $p=0,16$ ), Art der Operation ( $p=0,21$ ), D2-Lymphknotendisektion ( $p=0,19$ ), D3-Lymphknotendisektion ( $p=0,23$ ) oder Komorbiditäten ( $p=0,39$ ).

Zusammengefasst bestätigen die vorliegenden Ergebnisse, dass eine intensivierte präoperative Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT eine sichere Therapieoption ohne signifikante Erhöhung der perioperativen Morbidität und Mortalität darstellt. Die hier gezeigte Morbiditätsrate von 30,6% findet in der Literatur bei vergleichbaren Studien mit Morbiditätsraten zwischen 25,0 und 40,8% eine Entsprechung (Thuss-Patience et al., 2012, Biffi et al., 2010, Al-Batran et al., 2016) und liegt deutlich unter den in der MAGIC-Studie berichteten Morbiditätsraten von 45,7 und 45,3% (Cunningham et al., 2006). Auf der anderen Seite wird in den Arbeiten von Ychou et al. und Schuhmacher et al. von erhöhten Raten

postoperativer Morbidität nach neoadjuvanter Behandlung berichtet (25,7% vs. 19,1%,  $p=0,24$ ; 27,1% vs. 16,2%,  $p=0,09$ ) (Ychou et al., 2011, Schuhmacher et al., 2010). Eine Auswertung von über 1000 gastrektomierten Patienten zeigte eine Assoziation von Alter, präoperativem Gewichtsverlust und Umfang der Resektion, allerdings nicht von perioperativer Chemotherapie, mit dem Ausmaß der perioperativen Morbidität (Bartlett et al., 2014). Ebenso kam es in der Arbeit von Achiam et al. weder zu einer Steigerung der postoperativen Komplikationsrate nach Durchführung einer neoadjuvanten Therapie, noch zeigte sich in der multivariaten Analyse ein Faktor, der mit einer schweren Komplikation wie Anastomoseninsuffizienz vergesellschaftet war (Achiam et al., 2016). Die Rate der Anastomoseninsuffizienzen durch die Therapieintensivierung war in den hier vorliegenden Daten nicht erhöht und gerade im Vergleich mit den Angaben in der Literatur eher niedriger (Springfeld et al., 2015, Haskins et al., 2017, Ganschow et al., 2020, Achiam et al., 2016). In der Zusammenschau von Studien, bei denen FLOT präoperativ beim Magenkarzinom und AEG-Tumoren eingesetzt wurde, deutet die Hinzunahme des Taxans nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere perioperative Komplikationen hin (Schulz et al., 2015, Al-Batran et al., 2017, Al-Batran et al., 2016, Al-Batran et al., 2019). Unsere eigenen Daten weisen auf eine Tendenz zu mehr Anastomoseninsuffizienzen, Abszessen und Lymphfisteln in der Gruppe der intensiv-chemotherapierten Patienten hin. Dies kann auf die neoadjuvante Therapieintensivierung zurückzuführen sein, aber auch als Indikator eines aggressiveren chirurgischen Vorgehens mit einer erhöhten Anzahl von resezierten Lymphknoten gewertet werden. Eine erhöhte Rate von perioperativen Bluttransfusionen in der NeoFLOT-Gruppe kann ebenso zum einen Folge der intensivierten Chemotherapie sein, zum anderen auf unterschiedliche Transfusionstrigger bei einer multizentrischen Studie zurückzuführen sein. Ein Argument gegen eine erhöhte Knochenmarktoxizität unter prolongierter FLOT-Therapie ist die insgesamt niedrige Rate von Anämien höheren Grades mit 1,7% und die ansonsten akzeptable Hämatotoxizität (Schulz et al., 2015).

Bei der vorliegenden Arbeit muss kritisch angemerkt werden, dass es sich bei der intensiviert behandelten Kohorte um Patienten aus einer multizentrischen Studie handelt, während die Vergleichsgruppen aus einem einzelnen Zentrum stammen. Obwohl die beteiligten chirurgischen Abteilungen über breite Erfahrung in der GI-Onkologie verfügen, kann ein Einfluss eines hochspezialisierten Zentrums, die Erfahrung des Operateurs und eines „High Volume“-Zentrums nicht ausgeschlossen werden (Achiam et al., 2016). Des Weiteren muss

die Aussagekraft trotz der großen Anzahl der Patienten aufgrund des retrospektiven Charakters und der unterschiedlichen Operationszeiträume relativiert werden.

Zusammengefasst demonstrieren die vorgelegten Daten trotz der oben genannten Einschränkungen, dass eine prolongierte intensivierte neoadjuvante Therapie mit 6 Zyklen FLOT keinen signifikanten Einfluss auf die perioperative Morbidität und Mortalität hat. Inwieweit spezifische Komplikationen auf die Therapieintensivierung zurückzuführen sind, kann nicht abschließend geklärt werden. Ein direkter Vergleich der perioperativen Komplikationsraten bei einer Therapie mit 4 Zyklen FLOT als neuem Standard in der perioperativen Chemotherapie des operablen Magenkarzinoms und der AEG-Tumoren ist ausstehend.

## Verlaufsbeurteilung mittels Endosonographie bei intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie

Eine perioperative Chemotherapie stellt den Behandlungsstandard für lokal fortgeschrittene operable Magenkarzinome und AEG-Tumoren dar. Gerade für eine prolongierte, hochaktive neoadjuvante Therapie, die wie das FLOT-Regime ein nicht unerhebliches Nebenwirkungsprofil aufweist, wäre es wünschenswert, neben der Vorhersage der Toxizität im Verlauf der Behandlung Informationen bezüglich der Therapieeffektivität zu erhalten. Somit könnten Non-Responder einer direkten Tumorresektion zugeführt werden oder die weitere perioperative Therapie modifiziert werden. Nach der neoadjuvanten Chemotherapie erhalten die Patienten im Allgemeinen eine CT zur Planung der OP und zum Ausschluss eines Progresses. Inzwischen liegen Daten vor, die einen Überlebensvorteil für Patienten zeigen, welche auf die neoadjuvante Therapie ein Ansprechen zeigen. Homann et al. konnten ein signifikant höheres DFS und OS bei den Patienten mit Adenokarzinom von Magen und gastroösophagealem Übergang nachweisen, die posttherapeutisch eine pCR nach einer neoadjuvanten Therapie erreichten (Homann et al., 2012). pCR und metabolisches Ansprechen gelten als wichtiger prognostischer Faktor zur Vorhersage des Überlebens beim operablen Magenkarzinom und AEG-Tumoren (Schirren et al., 2020, Ott et al., 2006, Lowy et al., 1999, Lorenzen et al., 2013). Während für die Bestimmung des pathologischen Ansprechens erst posttherapeutisch bzw. postoperativ ein Befund erhoben werden kann, ist alternativ die Vorhersage von Ansprechen und Prognose mittels klinischer Score-Systeme möglich (Lorenzen et al., 2012).

Der Stellenwert der Endosonographie (endoskopischer Ultraschall (EUS)) in der Verlaufsbeurteilung von Patienten mit Ösophaguskarzinom, AEG-Tumoren und Magenkarzinom nach neoadjuvanter Therapie wurde bereits in der Vergangenheit untersucht. Eine retrospektive Analyse bei über 100 Patienten mit hauptsächlich Adenokarzinomen des Ösophagus konnte trotz unsicherer Restaging-Befunde bei Overstaging vor allem des posttherapeutischen T-Status eine Erleichterung der OP-Planung durch die Bestimmung der Tumورlänge demonstrieren (Misra et al., 2012). Eine EUS-Verlaufskontrolle bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv nach Radiochemotherapie ergab eine geringe Übereinstimmung des posttherapeutischen EUS-Befunds mit dem posttherapeutischen pathologischen Befund des T-Status (36% korrekt, 46%, overstaged, 17% understaged), während sich für das N-Stadium eine mäßige Übereinstimmung zeigte (62% korrekt, 27%,

overstaged, 11% understaged) (Griffin et al., 2012). Park et al. konnten in ihrer Studie bei lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom nach neoadjuvanter Therapie zeigen, dass Patienten, die im posttherapeutischen EUS ein Downstaging des T- oder N-Stadiums erreichten, ein signifikant längeres OS und RFS hatten, während ein Downstaging in der CT keinen signifikanten Einfluss auf das OS ergab (Park et al., 2008). Sowohl EUS als auch CT erwiesen sich als ungenau zur Bestimmung der exakten posttherapeutischen T- und N-Klassifikation.

Ziel der hier vorgestellten und bisher nicht publizierten Studiendaten war es daher, die Rolle der EUS bei der Verlaufsbeurteilung bei Patienten nach prolongierter intensiver neoadjuvanter Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT beim operablen Magenkarzinom und AEG-Tumoren zu evaluieren. Hierfür wurde eine Korrelation des posttherapeutischen EUS-Befunds (sowohl Stadium als auch Tumormasse) mit den histopathologischen Befunden und Überlebensdaten vorgenommen.

Im Rahmen des translationalen Begleitprogramms zur NeoFLOT-Studie wurde allen Patienten eine optionales EUS nach 3 und nach 6 Zyklen FLOT zusätzlich zur planmäßigen Gastroskopie angeboten. Insgesamt 34 von 58 Patienten aus der Hauptstudie nahmen an der Untersuchung teil. Mehr als die Hälfte der Patienten wurde wegen AEG-Tumoren behandelt. 14 von 34 Patienten (41%) erreichten posttherapeutisch eine histopathologische Regression nach Becker Grad 1a/b. Die mediane Tumordicke wurde von 15 mm (8-65 mm) bei der Baseline-Untersuchung auf 8 mm (0-39 mm) nach 6 Zyklen reduziert.

(i) Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der maximalen Tumordicke nach 6 Zyklen FLOT und dem R0-Resektions-Status (Spearman-Korrelationskoeffizient -0,12), der Tumorregression nach Becker (Spearman-Korrelationskoeffizient 0,22), der pCR-Rate (Spearman-Korrelationskoeffizient 0,27) oder OS und PFS (Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizient -0,045 und -0,17). Ebenso zeigte sich keine Korrelation zwischen der maximalen Tumordicke nach 6 Zyklen und dem histologischen Typ nach Laurén (Wilcoxon  $p=0,49$ ).

(ii) Eine maximale Reduktion der Tumorgroße im EUS von mehr als 50% korrelierte signifikant mit dem OS (HR 6,79; 95% CI 1,31-35,37;  $p=0,023$ ), während sich für die maximale Reduktion der Tumordicke über 50% im EUS und die maximale Reduktion des N-Stadiums keine Korrelation mit dem OS zeigte. Hierbei ergab sich keine Korrelation mit dem Gesamtansprechen.



(iii) Zur Bestimmung von möglichen prognostischen Faktoren auf das OS wurde eine Cox-Regressionsanalyse mit Backward-Elimination bei 30 Patienten mit R0-Resektionsstatus durchgeführt. Hier zeigte sich ECOG (HR 1,03; 95% CI 0,004–1,65; p=0,022), Lokalisation des

EUS, Gastroskopie	N=34			%			
Gastroskopiebefund <sup>a</sup>	34			100			
no ulcera or obstructions	6			18			
Ulzerationen	15			44			
Obstruktionen	4			12			
Ulzerationen und Obstruktionen	9			26			
EUS-Scanner							
longitudinal	1			3			
radial	31			91			
longitudinal + radial	2			6			
Zeitintervall <sup>b</sup> (Tage)	N	Min	25% Quartile	Median	75% Quartile	Max	
präoperativer EUS - OP	33	2	15	20	26	36	
präoperative Tumorevaluation - OP							
CT und EUS <sup>c</sup>	28	1	13.5	20.5	28.5	52	
CT und/oder EUS	33	1	14	20	26	52	
Tumordicke (mm)	N=34	n.a.	Min	25% Quartile	Median	75% Quartile	Max
Baseline	31	3	8	12	15	20	65
nach 3 Zyklen FLOT	31	3	5	7	10	13	62
nach 6 Zyklen FLOT	30	4	0	6.3	8	11	39
Änderung Tumordicke <sup>d</sup>	N=34	n.a.	Min	25% Quartile	Median	75% Quartile	Max
EUS Baseline – EUS nach 6 Zyklen FLOT	30	4	0,23	0,41	0,59	0,73	5,74

**Abb. 33: Posttherapeutische Tumorveränderungen im EUS:** Gastroskopie und Endosonographie (EUS) und Veränderung des Tumors im Verlauf der Behandlung. CT: computed tomography, Computertomographie; EUS: Endosonographie; Max: Maximum; Min: Minimum; mm; Millimeter; N: Anzahl der Patienten; n.a.: not available, nicht verfügbar. <sup>a</sup> Zur Baseline, nach 3 Zyklen FLOT oder nach 6 Zyklen FLOT; <sup>b</sup> Daten von 1 Patienten fehlen; <sup>c</sup> Bei 5 Patienten wurden die Zielläsionen nur mittels EUS gemessen, diese Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen; <sup>d</sup> Bei 3 Patienten wurden die Messungen des EUS der Baseline und nach 3 Zyklen FLOT verwendet.

Reduktion			OS		Response				
<b>Max. Reduktion der Tumordicke im EUS &gt; 50%</b>	N=34	%	HR (95% CI)	p-Wert	Responder N=15		Non-Responder N=15		Korrelationskoeffizient
					N	%	N	%	
ja	12	35	0,765 (0,235-2,488)	0,657	8	53,3	4	26,7	0,27217
nein	18	53			7	46,7	11	73,3	
n.a.	4	12							
<b>Max. Reduktion der Tumorgröße in EUS &gt; 50%</b>	N=34	%	HR (95% CI)	p-Wert	Responder N=10		Non-Responder N=10		Korrelationskoeffizient
					N	%	N	%	
ja	7	21	6,794 (1,305-35,369)	0,023	4	40	3	30	0,10483
nein	13	38			6	60	7	70	
n.a.	14	41							
<b>Max. Reduktion des N-Stadium im EUS</b>	N=34	%	HR (95% CI)	p-Wert	Responder N=10		Non-Responder N=9		Korrelationskoeffizient
					N	%	N	%	
downstaging 1 zu 0	2	6	6,873 (0,215-3,551)	0,850					-0,25844
downstaging 2 zu 1	4	12			3	30	5	56	
downstaging 3 zu 1	2	6							
NC / upstaging	11	32			7	70	4	44	
n.a.	15	44							

**Abb. 34: Korrelation der Tumorreduktion im EUS mit Überleben und Ansprechen:** Korrelation der maximalen Tumorreduktion > 50% im EUS, der maximalen Reduktion der Tumorgröße > 50% im EUS und der maximalen Reduktion des N-Stadiums im EUS mit Überleben und Ansprechen. Die Cox-Regressions-Analyse des Gesamtüberlebens (OS) mit Hazard Ratio (HR) wurde von allen Patienten berechnet, für die die maximale Reduktion der Tumordicke, der Tumorgröße und des N-Stadiums dokumentiert waren. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman wurde berechnet, um die Korrelation der maximalen Reduktion mit dem Ansprechen in der finalen Tumorevaluation zu prüfen. Die Reduktion des Tumors konnte bei fehlenden Baseline-Werten oder bei fehlendem EUS im Verlauf der Behandlung nicht berechnet werden. Die Tumordicke wurde geradlinig in einer Ebene am Punkt des größten Bulks des Tumors gemessen. Die maximale Reduktion der Tumordicke war definiert als Quotient der Tumordicke im EUS nach 6 Zyklen FLOT und im EUS der Baseline-Untersuchung. Die Tumorgröße war definiert als Ausdehnung des Tumors von apikal nach distal mit der Zahnreihe als Landmarke. Die maximale Reduktion der Tumorgröße war definiert als Quotient der Tumorgröße im EUS nach 6 Zyklen FLOT und im EUS der Baseline-Untersuchung. Das N-Stadium wurde anhand der TNM-Klassifikation bestimmt. Responder

waren definiert als Patienten mit einer kompletten Remission (complete remission (CR)) oder partiellen Remission (partial remission (PR)) nach den RECIST-Kriterien. EUS: Endosonographie; HR: hazard ratio; N: Anzahl der Patienten; n.a.: not available, nicht verfügbar, 95% CI: 95% Konfidenzintervall; NC: no change, keine Änderung.

Primarius (HR 7,05; 95% CI 1,31–37,91;  $p=0,023$ ) und Grading (HR 5,80; 95% CI 1,05–32,11;  $p=0,04$ ) als unabhängige Kovariaten des OS, während Downstaging des T-Stadiums im EUS (HR 5,79; 95% CI 0,32–103,39;  $p=0,23$ ) oder das T-Stadium im EUS (uT1/2 vs. uT3/4) (HR 0,31; 95% CI 0,05–1,79;  $p=0,19$ ) keinen unabhängigen Einfluss auf das OS hatten.

Bei der Anwendung dieses Cox-Regressionsmodells für das PFS führte die Elimination des Parameters "Grading" zum Verlust der statistischen Signifikanz des Parameters "T-Stadium in EUS". Bei einer unterstellten Interaktion dieser beiden Parameter wurde Schritt 3 ( $p<0,4$ ) wiederholt. Mit diesem Modell wurden Tumorregression nach Becker (HR 2,29; 95% CI 1,01 – 5,20,  $p=0,05$ ) und Downstaging des T-Stadiums im EUS (HR 66,4; 95% CI 3,15 – 1398,78;  $p=0,01$ ) als prognostische Faktoren mit Einfluss auf das PFS in der multivariaten Analyse mit Backward-Elimination gefunden.

Die endosonographische Messung der Reduktion der maximalen Tumordicke ist eine Methode, die ein Ansprechen mit relativ einfachen Messungen auch in Praxen oder nicht spezialisierten Kliniken ermöglicht. Eine multizentrische Studie mit 66 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom nach neoadjuvanter Radiochemotherapie konnte für die posttherapeutische Messung der Reduktion der maximalen Tumordicke einen prädiktiven Wert für Ansprechen und einen Trend für besseres Überleben zeigen (Jost et al., 2010). Die Vergleichbarkeit mit unserer Studienkohorte ist in Bezug auf Tumorentität, Lage des Tumors und chemotherapeutische versus radiochemotherapeutische Behandlung eingeschränkt. Während unsere Ergebnisse keine Korrelation zwischen maximaler Tumordicke und Tumorregression nach Becker bzw. pCR-Rate zeigen, legen andere Untersuchungen eine Korrelation von post(radiochemo)therapeutischer Messung der Wanddicke im CT, der Tumormasse im EUS und dem PET standardized uptake value (SUV) mit dem histologischen Ansprechen nahe (Swisher et al., 2004).

Für unsere Untersuchung war arbiträr als Definition von Ansprechen im EUS die Reduktion der Tumorgöße oder der Tumordicke um mindestens 50% gesetzt worden. Im Gegensatz zur Reduktion der Tumordicke um 50% zeigte sich für Reduktion der Tumorgöße eine statistisch signifikante Korrelation mit dem OS. Die Studie von Chak et al. konnte bei Patienten mit Adenokarzinom der Speiseröhre eine signifikant bessere Prognose bei Ansprechen im EUS

demonstrieren, allerdings wurde hier eine komplexere Querschnittsmessung des Tumors durchgeführt (Chak et al., 2000).

In der multivariaten Analyse zeigte sich anhand der vorliegenden Daten, dass ein Downstaging des T-Stadiums im EUS einen prognostischen Faktor für das PFS, allerdings nicht für das OS darstellt. Die Arbeit von Park et al. an 40 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom nach neoadjuvanter Behandlung ergab, dass ein Downstaging im EUS bei statistisch grenzwertiger Signifikanz einen Prädiktor für das RFS darstellt. Während ein Restaging mit EUS und CT als zu ungenau interpretiert wurde, betonen die Autoren, dass das Downstaging des T-oder N-Stadiums signifikant mit einem verlängerten OS korreliert (Park et al., 2008). Ein sogenanntes Overstaging tritt vor allem bei kleineren T1- oder T2-Tumoren auf und wird posttherapeutisch entstandenen Fibrosen und Ödemen zugeschrieben, welche die korrekte Definition der Schichten in der Wand bei der Interpretation der EUS erschweren. Zugleich kann ein Understaging vor allem von Lymphknoten bei mikroskopischer Tumorinvasion ohne sonographische Zeichen von Malignität auftreten. Im Gegensatz zu unseren Daten wurde bei der Arbeit von Park et al. ein zentraler Review der CTs und eine konsequente Durchführung der EUS durch 2 erfahrene Endoskopeure durchgeführt. Weitere Schwächen unserer Daten sind in der kleinen Fallzahl zu sehen, die eine umfassende statistische Auswertung verhindert und die klinische Anwendbarkeit erschwert. Ferner handelt es sich bei dem betrachteten Kollektiv um eine Subgruppenanalyse der NeoFLOT-Studie, sodass auch hier ein Bias in der Patientenselektion nicht ausgeschlossen werden kann. Des Weiteren erfolgte bei einem fehlenden zentralen Review und verschiedenen beteiligten Endoskopieabteilungen unter Umständen die Durchführung der EUS in Kenntnis des CT-Befunds.

Dennoch stellen unsere Daten nach unserem aktuellen Kenntnisstand die erste Studie einer posttherapeutischen Verlaufsbeurteilung nach intensivierter prolongierter neoadjuvanter Therapie bei einem gut charakterisierten und homogenen Patientenkollektiv von Adenokarzinomen des Magens und AEG-Tumoren dar. Die Vergleichbarkeit mit den Daten in der Literatur ist deutlich eingeschränkt, da die beschriebenen Kohorten teilweise aus Patienten mit Ösophaguskarzinomen (Jost et al., 2010, Griffin et al., 2012, Chak et al., 2000), Magenkarzinomen (Potrc et al., 2006, Park et al., 2008, Guo et al., 2012) oder hauptsächlich aus AEG-Tumoren (Ribeiro et al., 2006, Kalha et al., 2004) bestehen. Weiterhin ist die Vergleichbarkeit durch die technische Entwicklung der Endosonographiegeräte, die

unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte, die verschiedenen Arten der Messung, die Weiterentwicklung der neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie über die Zeit und die Bezugnahme auf verschiedene Effektivitätsparameter erheblich eingeschränkt. Nicht zuletzt aufgrund der Invasivität der Untersuchung und einer damit verbundenen potentiellen Patientengefährdung wird die Verlaufsbeurteilung posttherapeutisch mittels EUS weder in nationalen noch europäischen Leitlinien empfohlen (Smyth et al., 2016, S3-Leitlinie, 2019b). Eine neuere Entwicklung stützt sich auf die quantitative Evaluation des Tumormetabolismus bei Patienten mit operablen AEG-Tumoren Typ I und II im frühen Verlauf der Behandlung. Patienten mit einem Rückgang der SUV >35% nach 2 Wochen Chemotherapie im Vergleich mit einer Baseline-PET wurden in der MUNICON-Studie als metabolische Ansprecher gewertet und führten die Behandlung fort, während Patienten ohne metabolisches Ansprechen einer frühen OP zugeführt wurden. Die Studie konnte prospektiv zeigen, dass Patienten mit Adenokarzinom des distalen Ösophagus und Kardiakarzinom mit einem frühen metabolischen Ansprechen eine höhere Wahrscheinlichkeit eines histopathologischen Ansprechens und Überlebens haben (Lordick et al., 2007). Die aktuellen S3-Leitlinien zu Magenkarzinom und Ösophaguskarzinom sehen den Stellenwert der funktionellen Bildgebung im Rahmen einer Verlaufsbeurteilung aufgrund der präliminären und kontroversen Datenlage als aktuell nicht gegeben an (S3-Leitlinie, 2019b, S3-Leitlinie, 2018).

## Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden Arbeiten zu prognostischen und prädiktiven Faktoren bei mCRC und beim operablen Magenkarzinom und AEG-Tumoren vorgestellt und diskutiert.

Im untersuchten Studienkollektiv von Patienten mit mCRC in der Erstlinie konnte für den UGT1A1-Genotyp kein prognostischer oder prädiktiver Einfluss unter einer niedrigdosierten irinotecanhaltigen Therapie gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der erst jüngst von Seiten der Fachgesellschaft DGHO empfohlenen Testung von DPD-Genvarianten vor der Gabe von 5-FU hat die genetische Testung für eine individualisierte Therapie und im Sinne der Therapiesicherheit weiterhin einen Stellenwert. Allerdings sollte hier eine Testung in erster Linie bei klinischen Risikokonstellationen und bei einer höher dosierten Irinotecan-Gabe in Erwägung gezogen werden. Aufgrund des komplexen Metabolismus des Medikaments mit Beteiligung verschiedenster Enzyme erscheint aber eher eine Testung im Rahmen eines erweiterten Panels als erfolgsversprechend.

In der Arbeit zur Charakterisierung von mCRC-Patienten mit einer auf die Leber limitierte Metastasierung konnte gezeigt werden, wie mit einfachen und in der klinischen Regelversorgung vorhandenen Parametern ein Score zur Berechnung von Resektabilität und Prognose für diese wichtige Subgruppe berechnet werden kann. Eine prospektive Validierung in größeren Kohorten, die mit Chemotherapie in Kombination mit zielgerichteter Therapie behandelt werden, könnte prüfen, ob die Parameter zukünftig in der bestehenden Form oder mit anderen Faktoren kombiniert zur Prognoseabschätzung bei hepatisch metastasiertem CRC eingesetzt werden können.

Die retrospektive Auswertung der FIRE-1-Studie bei mCRC-Patienten unter einer Erstlinientherapie mit mIROX oder FUFIRI konnte darlegen, dass die rechtsseitige Tumorlokalisation auch ohne die Hinzunahme der heute gebräuchlichen EGFR- oder VEGF-AK mit dem schlechteren PFS und OS assoziiert ist. Inzwischen verdichtet sich die Evidenz bezüglich der Primärtumorlokalisation als prognostischer und prädiktiver Faktor beim CRC, sodass für zukünftige Studiengenerationen eine Stratifizierung nach Lage des Primarius gefordert werden kann. Wesentlich ist hier die weitere molekularepathologische Charakterisierung und die Implementierung in die klinische Entscheidungsfindung und Therapiesteuerung.

Die Auswertung der präoperativen Serummarker von Patienten mit operablem Rektumkarzinom konnte in den UICC-Stadien II und III für CEA und SAA einen prognostischen Stellenwert aufzeigen. In Kombination eingesetzt, war eine Unterteilung der Patienten anhand ihrer Prognose möglich. Die Daten weisen zum einen darauf hin, dass die Anwendung eines prädiktiven Scores häufig eher in Subgruppen möglich ist. Zum anderen legen sie einen differenzierten Einsatz von spezifischen Markern und Panels in Abhängigkeit von der klinischen Situation nahe.

Nachdem in einer Vorarbeit der Arbeitsgruppe ein möglicher prädiktiver Wert einer unter Cetuximab auftretenden Hypomagnesiämie bei vorbehandelten Patienten gezeigt werden konnte, lässt sich dieses inzwischen in der Literatur wegen widersprüchlicher Daten kontrovers diskutierte Phänomen anhand der in der vorliegenden Arbeit gezeigten Daten nicht reproduzieren. Vielmehr scheint der prädiktive Wert der Hypomagnesiämie eher in Studien mit weiteren fortgeschrittenen Therapielinien oder bei Oxaliplatin-Behandlung aufzutreten. Interessanterweise zeigte sich bei der Auswertung in der Kohorte FOLFIRI mit Bevacizumab eine Korrelation mit Therapieansprechen und Überleben. Da sich in der Literatur weder vergleichbare Daten noch ein möglicher zugrundeliegender Pathomechanismus findet, ist hier eine Validierung anhand von anderen Kohorten essentiell, bevor weitergehende Aussagen getroffen werden können.

Mit der NeoFLOT-Studie konnte für das operable Magenkarzinom und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs gezeigt werden, dass eine intensivste und prolongierte neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen FLOT hocheffektiv ist und gut toleriert wird. Unsere Befunde, dass besonders Patienten mit einer guten histologischen Regression und einer pCR sowie vor allem beim Vorliegen eines intestinalen Typs nach Laurén von der Therapie profitieren, sehen wir in der Literatur bestätigt. Inzwischen ist die perioperative Gabe mit je 4 Zyklen FLOT Therapiestandard. Eine intensivste und prolongierte neoadjuvante Therapie erscheint vor dem Hintergrund der präsentierten Daten machbar, sollte aber in einem randomisierten Vergleich mit der Standardtherapie weiter evaluiert werden.

In einer Subgruppe der NeoFLOT-Studie wurden in einer weiteren Arbeit Keimbahn-Polymorphismen in Hinblick auf ihre prädiktive Aussagekraft in Bezug auf Toxizität und Effektivität geprüft. Gerade unter einer prolongierten neoadjuvanten Therapie mit potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen erscheint eine Vorhersage von Nebenwirkungen und Ansprechen als ein wichtiges Ziel für die Therapiesteuerung. Die hier gefundenen

Assoziationen beziehen sich primär auf die hämatologische Toxizität und in geringerem Ausmaß auf die nicht-hämatologische Toxizität, während die Assoziationen bezüglich der Effektivität eher im Bereich Ansprechen und pCR-Rate und weniger beim Überleben zu finden sind. Bei einer geringen Fallzahl und der explorativen Auswertung ohne Adjustierung und Vergleichskohorte, wohl aber mit Daten aus einer gut charakterisierten und homogenen Studienkohorte, können hier Hypothesen für Folgestudien generiert werden. Die Vergleichbarkeit mit den Daten aus der Literatur ist aufgrund der höchst unterschiedlichen Patientenpopulationen, Tumorentitäten und Chemotherapieregimen in hohem Maße eingeschränkt, sodass eine direkte Übertragbarkeit von Ergebnissen nicht möglich ist. Bezüglich der vorliegenden Arbeit ist eine Validierung der Ergebnisse mit vergleichbaren Kohorten und mit einer größeren Patientenzahl notwendig. Mit dem vorliegenden Beitrag sowie zukünftigen Daten sind dann prospektive Validierungsstudien möglich, mit denen SNPs-Panels zur Vorhersage von Toxizität und Therapieansprechen gerade in der perioperativen Situation beim resektablen Magenkarzinom und AEG-Tumoren machbar sind.

Im Vergleich zu einer direkt operierten und einer nach Standard perioperativ behandelten Vergleichskohorte war bei einer Subgruppe der NeoFLOT-Studie durch die Therapieintensivierung die perioperative Morbidität und Mortalität nicht gesteigert. Ein vermehrtes Auftreten von Lymphfisteln nach einer intensivierten neoadjuvanten Therapie ist möglicherweise eher Ausdruck eines aggressiveren chirurgischen Vorgehens als Effekt der Chemotherapie. Ebenso muss die vermeintlich erhöhte Transfusionspflichtigkeit in der Kohorte kritisch vor dem Hintergrund von möglicherweise unterschiedlichen Transfusionsschwellen der verschiedenen Zentren und weniger als erhöhte Hämatotoxizität im Rahmen der NeoFLOT-Studie bei einem Vergleich von Kohorten aus einem Zentrum mit einer Subgruppe einer multizentrischen Studie verstanden werden. Der direkte prospektive Vergleich der perioperativen Morbidität und Mortalität nach 6 beziehungsweise 4 Zyklen FLOT im Rahmen einer Studie wäre hier wegweisend.

Eine bisher nicht veröffentlichte Subgruppenanalyse der NeoFLOT-Studie untersuchte den Stellenwert der Verlaufsbeurteilung des Therapieansprechens mittels Endosonographie. Rationale für diese Untersuchung ist der fortbestehende Wunsch nach einer einfachen und reproduzierbaren Verlaufsbeurteilung unter einer prolongierten und potentiell toxischen neoadjuvanten Chemotherapie. Im Restaging nach 6 Zyklen FLOT mittels Endosonographie korrelierte die Tumordicke nicht mit der histopathologischen Regression, der pathologischen



Remission oder dem Überleben. Eine Korrelation mit dem Überleben bestand zwar nicht für die Reduktion der Tumordicke > 50%, wohl aber für die Reduktion der Tumorgröße > 50%. Während sich für das Gesamtüberleben keine prognostischen Faktoren in Zusammenhang mit EUS ergaben, wurde beim progressionsfreien Überleben das Downstaging des T-Stadiums im EUS als möglicher prognostischer Faktor gesehen. Die Aussagekraft unserer Daten ist aufgrund der kleinen Fallzahl und der damit erschwerten statistischen Auswertung deutlich eingeschränkt, während ein Vergleich mit der Literatur durch Unterschiede bei Messmethoden, Populationen und Therapien kaum möglich ist. Auch vor dem Hintergrund der Invasivität der Untersuchung und der mutmaßlichen Untersucherabhängigkeit wird dieser Ansatz der Verlaufsbeurteilung auch bei der prolongierten neoadjuvanten Therapie aktuell nicht weiter verfolgt. Ein mögliches alternatives Verfahren stellt hier die PET-CT dar, welche aber bisher auch nur innerhalb von klinischen Studien eingesetzt wird.

Zusammenfassend konnten in den hier vorgestellten Arbeiten klinische, histopathologische und genetisch determinierte Biomarker für die Effektivität und die Toxizität von Standardsubstanzen bei der Behandlung gastrointestinaler Tumoren definiert werden. Sie unterstreichen die Machbarkeit und zugleich den Bedarf von Therapieoptimierung und Therapiesteuerung auch bei lange etablierten Therapieregimen, in Abhängigkeit von Tumorlage, Metastasierung und klinischer Situation. Auf dem Weg zu einer auf die Bedürfnisse der Patienten maßgeschneiderten Therapie sind daher nicht nur tumorzentrierte, präzisionsonkologische Ansätze, zumeist basierend auf genomischen Daten, notwendig, sondern die intensive Betrachtung von individuellen Faktoren der Patienten vor und während der Therapie. Gerade durch diese zusätzlichen Informationen wird die Therapie für unsere Patienten weiter optimiert werden können.

## Danksagungen

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Hiddemann, dem emeritierten Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der LMU München. In seiner Klinik konnte ich meine Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie absolvieren. Mein Habilitationsvorhaben hat Herr Professor Hiddemann, auch nach seinem Eintritt in den Ruhestand, mit Wohlwollen begleitet und umfangreich unterstützt und hat dankenswerterweise den Vorsitz des Fachmentorats übernommen. Seinem Nachfolger, Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt-Baildon, danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III abschließen zu dürfen.

Ganz besonders möchte ich Herrn Professor Dr. med. Volker Heinemann danken. Er hat über viele Jahre nach meinem Eintritt in seine Arbeitsgruppe Onkologie wohlwollend und fördernd meine klinische und wissenschaftliche Laufbahn begleitet und unterstützt. Ich danke ihm für sein Vertrauen und seine Hilfe bei der Durchführung der klinischen Studien und der hier vorgestellten Projekte. Sein Wort und seine Einschätzung sind mir bei wissenschaftlichen Fragestellungen und im klinischen Alltag stets eine große Hilfe und ein Maßstab bei Entscheidungen.

Mein Dank gilt ferner Herrn Professor Dr. med. Thomas Kirchner, dem Ordinarius für Pathologie und Direktor des Pathologischen Instituts der LMU München. Er hat die Kooperationen im Rahmen der translationalen Projekte ermöglicht und mich bereitwillig, auch durch die Übernahme des Fachmentorats, unterstützt. Herrn Professor Dr. med. Dr. med. univ. Jens Neumann danke ich für die gute Zusammenarbeit bei den gemeinsamen Projekten, seine Hilfe und die vielen interessanten Diskussionen.

Wesentlich zum Gelingen und zur Vollendung der vorliegenden Habilitation hat Herr Professor Dr. med. Sebastian Stintzing beigetragen, dem dafür mein besonderer Dank gebührt. Während seiner Münchener Zeit und auch als Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie (CCM) der Charité hat er viele Projekte mit Ideen und praktischer Hilfe begleitet. Sein Rat und seine große Hilfsbereitschaft haben mir sehr weitergeholfen.

Herrn Dr. med. Burkhard Deuss und Frau Svantje Held, MSc., ClinAssess Gesellschaft für klinische Forschung mbH, Leverkusen, danke ich für ihre Hilfe bei der Durchführung der klinischen Studien und für und die tatkräftige Unterstützung bei Statistikfragen.

Des Weiteren schulde ich meinen Kollegen aus der Arbeitsgruppe Onkologie Dank für ihre Hilfe und ihren Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit. Insbesondere möchte ich meinen Kollegen Herrn Professor Dr. med. Dominik Modest, jetzt Medizinische Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie (CVK) der Charité, Herrn PD Dr. med. Clemens Gießen-Jung und Herrn Dr. med. Julian Holch für die gute und fruchtbare Zusammenarbeit danken. Ebenso danke ich Frau PD Dr. med. Petra Zimmermann, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der LMU München, für die angenehme und zielführende Kooperation.

Frau Sandy Neumann und Herrn Matthias Wolff haben im Rahmen ihrer langjährigen Tätigkeit in der Studiendokumentation und im Studiensekretariat meine Projekte unterstützt, wofür ich ihnen gerne danken möchte.

Ohne die Hilfe und den Beitrag der externen Studienzentren, der zuweisenden Kolleginnen und Kollegen und vor allem unserer Patientinnen und Patienten sowie deren Familien wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Gerade ihnen schulde ich Dank für ihren großen Beitrag zur wissenschaftlichen Weiterentwicklung, zur Verbesserung der Therapien und zur Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen, den sie bereitwillig leisteten durch die Teilnahme an klinischen Studien.

Ich danke der „Dr. Sepp und Hanne Sturm Gedächtnisstiftung“ der Stadt München für die finanzielle Unterstützung der translationalen Projekte.

Abschließend möchte ich meinen Eltern und meiner Familie danken. Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, die mich stets gefördert und bedingungslos unterstützt haben. Sie haben mich, ebenso wie Fabienne mit Justus und Moritz, begleitet, immer an mich geglaubt und durch ihr Verständnis und ihre mannigfaltige Hilfe über die Jahre zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

## Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, dass

- die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst wurde und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde.
- mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde und kein Verfahren gegen mich anhängig ist, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.
- ich noch kein Habilitationsverfahren im gleichen Fach erfolglos beendet habe.

München, Januar 2021

Dr. med. Christoph Schulz

## Publikationsverzeichnis der in der Habilitationsschrift

### zusammengefassten Publikationen

**SCHULZ, C.**, HEINEMANN, V., HEINRICH, K., HAAS, M., HOLCH, J. W., FRACCAROLI, A., HELD, S., VON EINEM, J. C., MODEST, D. P., FISCHER VON WEIKERSTHAL, L., KULLMANN, F., MOEHLER, M., SCHEITHAUER, W., JUNG, A. & STINTZING, S. 2020. Predictive and prognostic value of magnesium serum level in FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab treated patients with stage IV colorectal cancer: results from the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Anticancer Drugs*. DOI:10.1097/CAD.0000000000000965

GANSCHOW, P., HOFMANN, L., STINTZING, S., HEINEMANN, V., ANGELE, M., WERNER, J. & **SCHULZ, C.** 2020. Operative Results and Perioperative Morbidity After Intensified Neoadjuvant Chemotherapy with FLOT for Gastroesophageal Adenocarcinoma Impact of Intensified Neoadjuvant Treatment. *J Gastrointest Surg*. DOI:10.1007/s11605-019-04511-7

**SCHULZ, C.**, ZHANG, W., LENZ, H. J., NEUMANN, J., KULLMANN, F., KUNZMANN, V., FUCHS, M., HEINEMANN, V., HOLCH, J. W. & STINTZING, S. 2018. Germline polymorphisms (SNPs) to predict toxicity and efficacy in FLOT-treated patients with locally advanced gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma—data from the NeoFLOT study. *Translational Cancer Research*, 7, 1393-1405. DOI: 10.21037/tcr.2018.11.03

**SCHULZ, C.**, KULLMANN, F., KUNZMANN, V., FUCHS, M., GEISLER, M., VEHLING-KAISER, U., STAUDER, H., WEIN, A., AL-BATRAN, S. E., KUBIN, T., SCHAFER, C., STINTZING, S., GIESSEN, C., MODEST, D. P., RIDWELSKI, K. & HEINEMANN, V. 2015. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer*, 137, 678-85. DOI:10.1002/ijc.29403

GIESSEN, C., NAGEL, D., GLAS, M., SPELSBERG, F., LAU-WERNER, U., MODEST, D. P., MICHL, M., HEINEMANN, V., STIEBER, P. & **SCHULZ, C.** 2014. Evaluation of preoperative serum markers for individual patient prognosis in stage I-III rectal cancer. *Tumour Biol*, 35, 10237-48. DOI:10.1007/s13277-014-2338-6

MODEST, D. P., **SCHULZ, C.**, VON WEIKERSTHAL, L. F., QUIETZSCH, D., VON EINEM, J. C., SCHALHORN, A., VEHLING-KAISER, U., LAUBENDER, R. P., GIESSEN, C., STINTZING, S. & HEINEMANN, V. 2014. Outcome of patients with metastatic colorectal cancer depends on the primary tumor site (midgut vs. hindgut): analysis of the FIRE1-trial (FuFIRI or mIROX as first-line treatment). *Anticancer Drugs*, 25, 212-8. DOI:10.1097/CAD.0000000000000041

GIESSEN, C., FISCHER VON WEIKERSTHAL, L., LAUBENDER, R. P., STINTZING, S., MODEST, D. P., SCHALHORN, A., **SCHULZ, C.** & HEINEMANN, V. 2013. Evaluation of prognostic factors in liver-limited metastatic colorectal cancer: a preplanned analysis of the FIRE-1 trial. *Br J Cancer*, 109, 1428-36. DOI:10.1038/bjc.2013.475

**SCHULZ, C.**, HEINEMANN, V., SCHALHORN, A., MOOSMANN, N., ZWINGERS, T., BOECK, S., GIESSEN, C. & STEMMLER, H. J. 2009. UGT1A1 gene polymorphism: impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 15, 5058-66. DOI:10.3748/wjg.15.5058

## Literaturverzeichnis

- ACHIAM, M. P., JENSEN, L. B., LARSSON, H., JENSEN, L. S., LARSEN, A. C., HOLM, J. & SVENDSEN, L. B. 2016. Comparative Investigation of Postoperative Complications in Patients With Gastroesophageal Junction Cancer Treated With Preoperative Chemotherapy or Surgery Alone. *Scand J Surg*, 105, 22-8.  
DOI:10.1177/1457496915577021
- ADAM, R., AVISAR, E., ARICHE, A., GIACHETTI, S., AZOULAY, D., CASTAING, D., KUNSTLINGER, F., LEVI, F. & BISMUTH, F. 2001. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*, 8, 347-53.  
DOI:10.1007/s10434-001-0347-3
- ADAM, R., DE GRAMONT, A., FIGUERAS, J., GUTHRIE, A., KOKUDO, N., KUNSTLINGER, F., LOYER, E., POSTON, G., ROUGIER, P., RUBBIA-BRANDT, L., SOBRERO, A., TABERNEIRO, J., TEH, C., VAN CUTSEM, E. & JEAN-NICOLAS VAUTHEY OF THE, E. G. 2012. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*, 17, 1225-39.  
DOI:10.1634/theoncologist.2012-0121
- AJANI, J. A., BUYSE, M., LICHINITSER, M., GORBUNOVA, V., BODOKY, G., DOUILLARD, J. Y., CASCINU, S., HEINEMANN, V., ZAUCHA, R., CARRATO, A., FERRY, D. & MOISEYENKO, V. 2013. Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the First-Line Advanced Gastric Cancer Study. *Eur J Cancer*, 49, 3616-24. DOI:10.1016/j.ejca.2013.07.003
- AL-BATRAN, S. E., HARTMANN, J. T., HOFHEINZ, R., HOMANN, N., RETHWISCH, V., PROBST, S., STOEHLMACHER, J., CLEMENS, M. R., MAHLBERG, R., FRITZ, M., SEIPELT, G., SIEVERT, M., PAULIGK, C., ATMACA, A. & JAGER, E. 2008a. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*, 19, 1882-7.  
DOI:10.1093/annonc/mdn403
- AL-BATRAN, S. E., HARTMANN, J. T., PROBST, S., SCHMALENBERG, H., HOLLERBACH, S., HOFHEINZ, R., RETHWISCH, V., SEIPELT, G., HOMANN, N., WILHELM, G., SCHUCH, G., STOEHLMACHER, J., DERIGS, H. G., HEGEWISCH-BECKER, S., GROSSMANN, J., PAULIGK, C., ATMACA, A., BOKEMEYER, C., KNUTH, A. & JAGER, E. 2008b. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*, 26, 1435-42. DOI:10.1200/JCO.2007.13.9378
- AL-BATRAN, S. E., PAULIGK, C., HOMANN, N., HARTMANN, J. T., MOEHLER, M., PROBST, S., RETHWISCH, V., STOEHLMACHER-WILLIAMS, J., PRASNIKAR, N., HOLLERBACH, S., BOKEMEYER, C., MAHLBERG, R., HOFHEINZ, R. D., LULEY, K., KULLMANN, F. & JAGER, E. 2013. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer*, 49, 835-42.  
DOI:10.1016/j.ejca.2012.09.025
- AL-BATRAN, S. E., HOFHEINZ, R. D., PAULIGK, C., KOPP, H. G., HAAG, G. M., LULEY, K. B., MEILER, J., HOMANN, N., LORENZEN, S., SCHMALENBERG, H., PROBST, S., KOENIGSMANN, M., EGGER, M., PRASNIKAR, N., CACA, K., TROJAN, J., MARTENS, U. M., BLOCK, A., FISCHBACH, W., MAHLBERG, R., CLEMENS, M., ILLERHAUS, G., ZIRLIK,

- K., BEHRINGER, D. M., SCHMIEGEL, W., POHL, M., HEIKE, M., RONELLENFITSCH, U., SCHULER, M., BECHSTEIN, W. O., KONIGSRÄINER, A., GAISER, T., SCHIRMACHER, P., HOZAEEL, W., REICHART, A., GOETZE, T. O., SIEVERT, M., JÄGER, E., MONIG, S. & TANNAPFEL, A. 2016. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30531-9
- AL-BATRAN, S. E., HOMANN, N., SCHMALENBERG, H., KOPP, H. G., HAAG, G. M., LULEY, K. B., SCHMIEGEL, W. H., FOLPRECHT, G., PROBST, S., PRASNIKAR, N., THUSS-PATIENCE, P. C., FISCHBACH, W., TROJAN, J., KOENIGSMANN, M., PAULIGK, C., GOETZE, T. O., JÄGER, E., MEILER, J., SCHULER, M. H. & HOFHEINZ, R. 2017. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*, 35.
- AL-BATRAN, S. E., HOMANN, N., PAULIGK, C., GOETZE, T. O., MEILER, J., KASPER, S., KOPP, H. G., MAYER, F., HAAG, G. M., LULEY, K., LINDIG, U., SCHMIEGEL, W., POHL, M., STOEHLMÄCHER, J., FOLPRECHT, G., PROBST, S., PRASNIKAR, N., FISCHBACH, W., MAHLBERG, R., TROJAN, J., KOENIGSMANN, M., MARTENS, U. M., THUSS-PATIENCE, P., EGGER, M., BLOCK, A., HEINEMANN, V., ILLERHAUS, G., MOEHLER, M., SCHENK, M., KULLMANN, F., BEHRINGER, D. M., HEIKE, M., PINK, D., TESCHENDORF, C., LOHR, C., BERNHARD, H., SCHUCH, G., RETHWISCH, V., VON WEIKERSTHAL, L. F., HARTMANN, J. T., KNEBA, M., DAUM, S., SCHULMANN, K., WENIGER, J., BELLE, S., GAISER, T., ODUNCU, F. S., GUNTNER, M., HOZAEEL, W., REICHART, A., JÄGER, E., KRAUS, T., MONIG, S., BECHSTEIN, W. O., SCHULER, M., SCHMALENBERG, H., HOFHEINZ, R. D. & INVESTIGATORS, F. A. 2019. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*, 393, 1948-1957. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
- ALLUM, W., LORDICK, F., ALSINA, M., ANDRITSCH, E., BA-SSALAMAH, A., BEISHON, M., BRAGA, M., CABALLERO, C., CARNEIRO, F., CASSINELLO, F., DEKKER, J. W., DELGADO-BOLTON, R., HAUSERMANS, K., HENNING, G., HUTTER, B., LOVEY, J., NETIKOVA, I. S., OBERMANNOVA, R., OBERST, S., ROSTOFT, S., SAARTO, T., SEUFFERLEIN, T., SHETH, S., WYNTER-BLYTH, V., COSTA, A. & NAREDI, P. 2018. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 122, 179-193. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.12.019
- ALLUM, W. H., STENNING, S. P., BANCEWICZ, J., CLARK, P. I. & LANGLEY, R. E. 2009. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 27, 5062-7. DOI:10.1200/jco.2009.22.2083
- ANDO, Y., SAKA, H., ASAI, G., SUGIURA, S., SHIMOKATA, K. & KAMATAKI, T. 1998. UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. *Ann Oncol*, 9, 845-7. DOI:10.1023/a:1008438109725
- ANDO, Y., SAKA, H., ANDO, M., SAWA, T., MURO, K., UEOKA, H., YOKOYAMA, A., SAITOH, S., SHIMOKATA, K. & HASEGAWA, Y. 2000. Polymorphisms of UDP-



- glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res*, 60, 6921-6.
- ARDALAN, B., CHUA, L., TIAN, E. M., REDDY, R., SRIDHAR, K., BENEDETTO, P., RICHMAN, S., LEGASPI, A., WALDMAN, S., MORRELL, L. & ET AL. 1991. A phase II study of weekly 24-hour infusion with high-dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*, 9, 625-30. DOI:10.1200/JCO.1991.9.4.625
- ARNOLD, D., LUEZA, B., DOUILLARD, J. Y., PEETERS, M., LENZ, H. J., VENOOK, A., HEINEMANN, V., VAN CUTSEM, E., PIGNON, J. P., TABERNERO, J., CERVANTES, A. & CIARDIELLO, F. 2017. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*, 28, 1713-1729. DOI:10.1093/annonc/mdx175
- ASHLEY, A. C., SARGENT, D. J., ALBERTS, S. R., GROTHEY, A., CAMPBELL, M. E., MORTON, R. F., FUCHS, C. S., RAMANATHAN, R. K., WILLIAMSON, S. K., FINDLAY, B. P., PITOT, H. C. & GOLDBERG, R. M. 2007. Updated efficacy and toxicity analysis of irinotecan and oxaliplatin (IROX) : intergroup trial N9741 in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 110, 670-7. DOI:10.1002/cncr.22831
- BANG, Y. J., VAN CUTSEM, E., FEYEREISLOVA, A., CHUNG, H. C., SHEN, L., SAWAKI, A., LORDICK, F., OHTSU, A., OMURO, Y., SATOH, T., APRILE, G., KULIKOV, E., HILL, J., LEHLE, M., RUSCHOFF, J., KANG, Y. K. & TO, G. A. T. I. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 376, 687-97. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
- BARTLETT, E. K., ROSES, R. E., KELZ, R. R., DREBIN, J. A., FRAKER, D. L. & KARAKOUSIS, G. C. 2014. Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery*, 156, 298-304. DOI:10.1016/j.surg.2014.03.022
- BECKER, K., MUELLER, J. D., SCHULMACHER, C., OTT, K., FINK, U., BUSCH, R., BOTTCHE, K., SIEWERT, J. R. & HOFER, H. 2003. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98, 1521-30. DOI:10.1002/cncr.11660
- BEHBEHANI, A. I., AL-SAYER, H., FARGHALY, M., KANAWATI, N., MATHEW, A., AL-BADER, A. & VAN DALEN, A. 2000. Prognostic significance of CEA and CA 19-9 in colorectal cancer in Kuwait. *Int J Biol Markers*, 15, 51-5.
- BEUTLER, E., GELBART, T. & DEMINA, A. 1998. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 8170-4. DOI:10.1073/pnas.95.14.8170
- BIANCO, R., GELARDI, T., DAMIANO, V., CIARDIELLO, F. & TORTORA, G. 2007. Rational bases for the development of EGFR inhibitors for cancer treatment. *Int J Biochem Cell Biol*, 39, 1416-31. DOI:10.1016/j.biocel.2007.05.008
- BIFFI, R., FAZIO, N., LUCA, F., CHIAPPA, A., ANDREONI, B., ZAMPINO, M. G., ROTH, A., SCHULLER, J. C., FIORI, G., ORSI, F., BONOMO, G., CROSTA, C. & HUBER, O. 2010. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 16, 868-74.

- BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING, G. 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69, 89-95. DOI:10.1067/mcp.2001.113989
- BIRAN, H., FRIEDMAN, N., NEUMANN, L., PRAS, M. & SHAINKIN-KESTENBAUM, R. 1986. Serum amyloid A (SAA) variations in patients with cancer: correlation with disease activity, stage, primary site, and prognosis. *J Clin Pathol*, 39, 794-7. DOI:10.1136/jcp.39.7.794
- BOCK, K. W., GSCHLIDMEIER, H., HEEL, H., LEHMKOSTER, T., MUNZEL, P. A. & BOCK-HENNIG, B. S. 1999. Functions and transcriptional regulation of PAH-inducible human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Rev*, 31, 411-22. DOI:10.1081/dmr-100101927
- BOKEMEYER, C., BONDARENKO, I., HARTMANN, J. T., DE BRAUD, F., SCHUCH, G., ZUBEL, A., CELIK, I., SCHLICHTING, M. & KORALEWSKI, P. 2011. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*, 22, 1535-1546. DOI:10.1093/annonc/mdq632
- BOKEMEYER, C., KOHNE, C. H., CIARDIELLO, F., LENZ, H. J., HEINEMANN, V., KLINKHARDT, U., BEIER, F., DUECKER, K., VAN KRIEKEN, J. H. & TEJPAR, S. 2015. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 51, 1243-52. DOI:10.1016/j.ejca.2015.04.007
- BOSMA, P. J. 2003. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol*, 38, 107-17. DOI:10.1016/s0168-8278(02)00359-8
- BRAUN, M. S., RICHMAN, S. D., THOMPSON, L., DALY, C. L., MEADE, A. M., ADLARD, J. W., ALLAN, J. M., PARMAR, M. K., QUIRKE, P. & SEYMOUR, M. T. 2009. Association of molecular markers with toxicity outcomes in a randomized trial of chemotherapy for advanced colorectal cancer: the FOCUS trial. *J Clin Oncol*, 27, 5519-28. DOI:10.1200/JCO.2008.21.6283
- BRENNER, H. & CHEN, C. 2018. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer*, 119, 785-792. DOI:10.1038/s41416-018-0264-x
- BRULE, S. Y., JONKER, D. J., KARAPETIS, C. S., O'CALLAGHAN, C. J., MOORE, M. J., WONG, R., TEBBUTT, N. C., UNDERHILL, C., YIP, D., ZALCBERG, J. R., TU, D. & GOODWIN, R. A. 2015. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer*, 51, 1405-14. DOI:10.1016/j.ejca.2015.03.015
- CAO, J., QI, F. & LIU, T. 2014. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 49, 690-704. DOI:10.3109/00365521.2014.907337
- CARLINI, L. E., MEROPOL, N. J., BEVER, J., ANDRIA, M. L., HILL, T., GOLD, P., ROGATKO, A., WANG, H. & BLANCHARD, R. L. 2005. UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. *Clin Cancer Res*, 11, 1226-36.
- CARR, R. M. & LYNCH, J. P. 2008. At the crossroads in the management of gastroesophageal junction carcinomas-where do we go from here? *Gastrointest Cancer Res*, 2, 253-5.
- CASTRO-ROJAS, C. A., ESPARZA-MOTA, A. R., HERNANDEZ-CABRERA, F., ROMERO-DIAZ, V. J., GONZALEZ-GUERRERO, J. F., MALDONADO-GARZA, H., GARCIA-GONZALEZ, I. S., BUENAVENTURA-CISNEROS, S., SANCHEZ-LOPEZ, J. Y., ORTIZ-LOPEZ, R., CAMACHO-MORALES, A., BARBOZA-QUINTANA, O. & ROJAS-MARTINEZ, A. 2017. Thymidylate synthase gene variants as predictors of clinical response and toxicity to

- fluoropyrimidine-based chemotherapy for colorectal cancer. *Drug Metab Pers Ther*, 32, 209-218. DOI:10.1515/dmpt-2017-0028
- CHAK, A., CANTO, M. I., COOPER, G. S., ISENBERG, G., WILLIS, J., LEVITAN, N., CLAYMAN, J., FORASTIERE, A., HEATH, E. & SIVAK, M. V., JR. 2000. Endosonographic assessment of multimodality therapy predicts survival of esophageal carcinoma patients. *Cancer*, 88, 1788-95.
- CHIBAUDEL, B., BONNETAIN, F., TOURNIGAND, C., BENGRIE-LEFEVRE, L., TEIXEIRA, L., ARTRU, P., DESRAME, J., LARSEN, A. K., ANDRE, T., LOUVET, C. & DE GRAMONT, A. 2011. Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *Oncologist*, 16, 1228-38. DOI:10.1634/theoncologist.2011-0039
- CHO, W. C., YIP, T. T., YIP, C., YIP, V., THULASIRAMAN, V., NGAN, R. K., YIP, T. T., LAU, W. H., AU, J. S., LAW, S. C., CHENG, W. W., MA, V. W. & LIM, C. K. 2004. Identification of serum amyloid a protein as a potentially useful biomarker to monitor relapse of nasopharyngeal cancer by serum proteomic profiling. *Clin Cancer Res*, 10, 43-52. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-0413-3
- CHUNG, C. & CHRISTIANSON, M. 2014. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract*, 20, 11-28. DOI:10.1177/1078155212474047
- COLUCCI, G., GEBBIA, V., PAOLETTI, G., GIULIANI, F., CARUSO, M., GEBBIA, N., CARTENI, G., AGOSTARA, B., PEZZELLA, G., MANZIONE, L., BORSELLINO, N., MISINO, A., ROMITO, S., DURINI, E., CORDIO, S., DI SERI, M., LOPEZ, M., MAIELLO, E., MONTEMURRO, S., CRAMAROSSA, A., LORUSSO, V., DI BISCEGLIE, M., CHIARENZA, M., VALERIO, M. R., GUIDA, T., LEONARDI, V., PISCONTI, S., ROSATI, G., CARROZZA, F., NETTIS, G., VALDESI, M., FILIPPELLI, G., FORTUNATO, S., MANCARELLA, S., BRUNETTI, C. & GRUPPO ONCOLOGICO DELL'ITALIA, M. 2005. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*, 23, 4866-75. DOI:10.1200/JCO.2005.07.113
- COTE, J. F., KIRZIN, S., KRAMAR, A., MOSNIER, J. F., DIEBOLD, M. D., SOUBEYRAN, I., THIROUARD, A. S., SELVES, J., LAURENT-PUIG, P. & YCHOU, M. 2007. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan. *Clin Cancer Res*, 13, 3269-75. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2290
- CREMOLINI, C., LOUPAKIS, F., ANTONIOTTI, C., LUPI, C., SENSI, E., LONARDI, S., MEZI, S., TOMASELLO, G., RONZONI, M., ZANIBONI, A., TONINI, G., CARLOMAGNO, C., ALLEGRINI, G., CHIARA, S., D'AMICO, M., GRANETTO, C., CAZZANIGA, M., BONI, L., FONTANINI, G. & FALCONE, A. 2015. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*, 16, 1306-15. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00122-9
- CUNNINGHAM, D., ALLUM, W. H., STENNING, S. P., THOMPSON, J. N., VAN DE VELDE, C. J., NICOLSON, M., SCARFFE, J. H., LOFTS, F. J., FALK, S. J., IVESON, T. J., SMITH, D. B., LANGLEY, R. E., VERMA, M., WEEDEN, S., CHUA, Y. J. & PARTICIPANTS, M. T. 2006. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 355, 11-20. DOI:10.1056/NEJMoa055531
- CUNNINGHAM, D., STARLING, N., RAO, S., IVESON, T., NICOLSON, M., COXON, F., MIDDLETON, G., DANIEL, F., OATES, J., NORMAN, A. R. & UPPER GASTROINTESTINAL

- CLINICAL STUDIES GROUP OF THE NATIONAL CANCER RESEARCH INSTITUTE OF THE UNITED, K. 2008. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 358, 36-46. DOI:10.1056/NEJMoa073149
- CUNNINGHAM, D., LANG, I., MARCUELLO, E., LORUSSO, V., OCVIRK, J., SHIN, D. B., JONKER, D., OSBORNE, S., ANDRE, N., WATERKAMP, D., SAUNDERS, M. P. & INVESTIGATORS, A. S. 2013. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14, 1077-85. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70154-2
- DESOT, E., DE MESTIER, L., VOLET, J., DELMAS, C., GARCIA, B., GEOFFROY, P., ABDELLI, N., BAULE, M., DUBROEUCQ, O., MARQUIS, E. & BOUCHE, O. 2013. Prognostic factors in patients with non resectable metastatic colorectal cancer in the era of targeted biotherapies: relevance of Kohne's risk classification. *Dig Liver Dis*, 45, 330-5. DOI:10.1016/j.dld.2012.10.016
- DGHO. 2020. *Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) -Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur* [Online]. Available: [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens\\_logos\\_final.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final.pdf) [Accessed 02.08.2020].
- DOUILLARD, J. Y., CUNNINGHAM, D., ROTH, A. D., NAVARRO, M., JAMES, R. D., KARASEK, P., JANDIK, P., IVESON, T., CARMICHAEL, J., ALAKL, M., GRUIA, G., AWAD, L. & ROUGIER, P. 2000. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 355, 1041-7. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02034-1
- DOUILLARD, J. Y., OLINER, K. S., SIENA, S., TABERNERO, J., BURKES, R., BARUGEL, M., HUMBLET, Y., BODOKY, G., CUNNINGHAM, D., JASSEM, J., RIVERA, F., KOCAKOVA, I., RUFF, P., BLASINSKA-MORAWIEC, M., SMAKAL, M., CANON, J. L., ROTHER, M., WILLIAMS, R., RONG, A., WIEZOREK, J., SIDHU, R. & PATTERSON, S. D. 2013. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 369, 1023-34. DOI:10.1056/NEJMoa1305275
- DUCREUX, M., BENNOUNA, J., HEBBAR, M., YCHOU, M., LLEDO, G., CONROY, T., ADENIS, A., FAROUX, R., REBISCHUNG, C., BERGOUGNOUX, L., KOCKLER, L., DOUILLARD, J. Y. & CENTERS, G. I. G. O. T. F. A.-C. 2011. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*, 128, 682-90. DOI:10.1002/ijc.25369
- DUFFY, M. J., LAMERZ, R., HAGLUND, C., NICOLINI, A., KALOUSOVA, M., HOLUBEC, L. & STURGEON, C. 2014. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*, 134, 2513-22. DOI:10.1002/ijc.28384
- EMA. 2020. *EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine* [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_en.pdf) [Accessed 02.08.2020].
- FAKIH, M. 2007. Anti-EGFR monoclonal antibody-induced hypomagnesaemia. *Lancet Oncol*, 8, 366-7. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70111-0
- FAREED, K. R., KAYE, P., SOOMRO, I. N., ILYAS, M., MARTIN, S., PARSONS, S. L. & MADHUSUDAN, S. 2009. Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer. *Gut*, 58, 127-43. DOI:10.1136/gut.2008.155861

- FEARON, E. R. & VOGELSTEIN, B. 1990. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61, 759-67. DOI:10.1016/0092-8674(90)90186-i
- FERRI, L. E., ADES, S., ALCINDOR, T., CHASEN, M., MARCUS, V., HICKESON, M., ARTHO, G. & THIRLWELL, M. P. 2012. Perioperative docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for locally advanced esophageal and gastric adenocarcinoma: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*, 23, 1512-7. DOI:10.1093/annonc/mdr465
- FISCHER VON WEIKERSTHAL, L., SCHALHORN, A., STAUCH, M., QUIETZSCH, D., MAUBACH, P. A., LAMBERTZ, H., ORUZIO, D., SCHLAG, R., WEIGANG-KOHLER, K., VEHLING-KAISER, U., SCHULZE, M., TRUCKENBRODT, J., GOEBELER, M., MITTERMULLER, J., BOSSE, D., SZUKICS, B., GRUNDEIS, M., ZWINGERS, T., GIESSEN, C. & HEINEMANN, V. 2011. Phase III trial of irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid versus irinotecan plus oxaliplatin as first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 47, 206-14. DOI:10.1016/j.ejca.2010.09.022
- FOLPRECHT, G., GRUENBERGER, T., BECHSTEIN, W. O., RAAB, H. R., LORDICK, F., HARTMANN, J. T., LANG, H., FRILLING, A., STOEHLMACHER, J., WEITZ, J., KONOPKE, R., STROSZCZYNSKI, C., LIERSCH, T., OCKERT, D., HERRMANN, T., GOEKKURT, E., PARISI, F. & KOHNE, C. H. 2010. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 11, 38-47. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70330-4
- FONG, Y., FORTNER, J., SUN, R. L., BRENNAN, M. F. & BLUMGART, L. H. 1999. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 230, 309-18; discussion 318-21. DOI:10.1097/00000658-199909000-00004
- FONT, A., SANCHEZ, J. M., TARON, M., MARTINEZ-BALIBREA, E., SANCHEZ, J. J., MANZANO, J. L., MARGELI, M., RICHARDET, M., BARNADAS, A., ABAD, A. & ROSELL, R. 2003. Weekly regimen of irinotecan/docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer patients and correlation with uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) polymorphism. *Invest New Drugs*, 21, 435-43. DOI:10.1023/a:1026251202137
- FREYER, G., ROUGIER, P., BUGAT, R., DROZ, J. P., MARTY, M., BLEIBERG, H., MIGNARD, D., AWAD, L., HERAIT, P., CULINE, S. & TRILLET-LENOIR, V. 2000. Prognostic factors for tumour response, progression-free survival and toxicity in metastatic colorectal cancer patients given irinotecan (CPT-11) as second-line chemotherapy after 5FU failure. CPT-11 F205, F220, F221 and V222 study groups. *Br J Cancer*, 83, 431-7. DOI:10.1054/bjoc.2000.1303
- FUCHS, C. S., MARSHALL, J., MITCHELL, E., WIERZBICKI, R., GANJU, V., JEFFERY, M., SCHULZ, J., RICHARDS, D., SOUFI-MAHJOUBI, R., WANG, B. & BARRUECO, J. 2007. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*, 25, 4779-86. DOI:10.1200/JCO.2007.11.3357
- FUCHS, C. S., TOMASEK, J., YONG, C. J., DUMITRU, F., PASSALACQUA, R., GOSWAMI, C., SAFRAN, H., DOS SANTOS, L. V., APRILE, G., FERRY, D. R., MELICHAR, B., TEHFE, M., TOPUZOV, E., ZALCBERG, J. R., CHAU, I., CAMPBELL, W., SIVANANDAN, C., PIKIEL, J., KOSHIJI, M., HSU, Y., LIEPA, A. M., GAO, L., SCHWARTZ, J. D., TABERNERO, J. & INVESTIGATORS, R. T. 2014. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an

- international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 383, 31-39. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5
- FUJII, H., IIHARA, H., SUZUKI, A., KOBAYASHI, R., MATSUHASHI, N., TAKAHASHI, T., YOSHIDA, K. & ITOH, Y. 2016. Hypomagnesemia is a reliable predictor for efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody used in combination with first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 77, 1209-15. DOI:10.1007/s00280-016-3039-1
- GANSCHOW, P., HOFMANN, L., STINTZING, S., HEINEMANN, V., ANGELE, M., WERNER, J. & SCHULZ, C. 2020. Operative Results and Perioperative Morbidity After Intensified Neoadjuvant Chemotherapy with FLOT for Gastroesophageal Adenocarcinoma Impact of Intensified Neoadjuvant Treatment. *J Gastrointest Surg*. DOI:10.1007/s11605-019-04511-7
- GARCIA-CARBONERO, R. & SUPKO, J. G. 2002. Current perspectives on the clinical experience, pharmacology, and continued development of the camptothecins. *Clin Cancer Res*, 8, 641-61.
- GARUFI, C., TORSELLO, A., TUMOLO, S., ETTORRE, G. M., ZEULI, M., CAMPANELLA, C., VENNARECCI, G., MOTTOLESE, M., SPERDUTI, I. & COGNETTI, F. 2010. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer*, 103, 1542-7. DOI:10.1038/sj.bjc.6605940
- GE, L., WANG, H. J., YIN, D., LEI, C., ZHU, J. F., CAI, X. H. & ZHANG, G. Q. 2012. Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 18, 7384-93. DOI:10.3748/wjg.v18.i48.7384
- GERVAZ, P., BUCHER, P. & MOREL, P. 2004. Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications. *J Surg Oncol*, 88, 261-6. DOI:10.1002/jso.20156
- GIACCHETTI, S., PERPOINT, B., ZIDANI, R., LE BAIL, N., FAGGIUOLO, R., FOCAN, C., CHOLLET, P., LLORY, J. F., LETOURNEAU, Y., COUDERT, B., BERTHEAUT-CVITKOVIC, F., LARREGAIN-FOURNIER, D., LE ROL, A., WALTER, S., ADAM, R., MISSET, J. L. & LEVI, F. 2000. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 18, 136-47. DOI:10.1200/JCO.2000.18.1.136
- GIANTONIO, B. J., CATALANO, P. J., MEROPOL, N. J., O'DWYER, P. J., MITCHELL, E. P., ALBERTS, S. R., SCHWARTZ, M. A., BENSON, A. B., 3RD & EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP STUDY, E. 2007. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 25, 1539-44. DOI:10.1200/JCO.2006.09.6305
- GIESSEN, C., FISCHER VON WEIKERSTHAL, L., LAUBENDER, R. P., STINTZING, S., MODEST, D. P., SCHALHORN, A., SCHULZ, C. & HEINEMANN, V. 2013. Evaluation of prognostic factors in liver-limited metastatic colorectal cancer: a preplanned analysis of the FIRE-1 trial. *Br J Cancer*, 109, 1428-36. DOI:10.1038/bjc.2013.475
- GIESSEN, C., NAGEL, D., GLAS, M., SPELSBERG, F., LAU-WERNER, U., MODEST, D. P., MICHL, M., HEINEMANN, V., STIEBER, P. & SCHULZ, C. 2014. Evaluation of preoperative serum markers for individual patient prognosis in stage I-III rectal cancer. *Tumour Biol*, 35, 10237-48. DOI:10.1007/s13277-014-2338-6
- GLOJNARIC, I., CASL, M. T., SIMIC, D. & LUKAC, J. 2001. Serum amyloid A protein (SAA) in colorectal carcinoma. *Clin Chem Lab Med*, 39, 129-33. DOI:10.1515/CCLM.2001.022

- GOEKKURT, E., HOEHN, S., WOLSCHKE, C., WITTMER, C., STUEBER, C., HOSSFELD, D. K. & STOEHLMACHER, J. 2006. Polymorphisms of glutathione S-transferases (GST) and thymidylate synthase (TS)--novel predictors for response and survival in gastric cancer patients. *Br J Cancer*, 94, 281-6. DOI:10.1038/sj.bjc.6602891
- GOEKKURT, E., AL-BATRAN, S. E., HARTMANN, J. T., MOGCK, U., SCHUCH, G., KRAMER, M., JAEGER, E., BOKEMEYER, C., EHNINGER, G. & STOEHLMACHER, J. 2009a. Pharmacogenetic analyses of a phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil and leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the arbeitgemeinschaft internistische onkologie. *J Clin Oncol*, 27, 2863-73. DOI:10.1200/JCO.2008.19.1718
- GOEKKURT, E., AL-BATRAN, S. E., MOGCK, U., PAULIGK, C., HARTMANN, J. T., KRAMER, M., JAEGER, E., EHNINGER, G. & STOEHLMACHER, J. 2009b. Pharmacogenetic analyses of hematotoxicity in advanced gastric cancer patients receiving biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT): a translational study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Ann Oncol*, 20, 481-5. DOI:10.1093/annonc/mdn667
- GOLDBERG, R. M., SARGENT, D. J., MORTON, R. F., FUCHS, C. S., RAMANATHAN, R. K., WILLIAMSON, S. K., FINDLAY, B. P., PITOT, H. C. & ALBERTS, S. R. 2004. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 22, 23-30. DOI:10.1200/JCO.2004.09.046
- GORDON, M. S. & CUNNINGHAM, D. 2005. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*, 69 Suppl 3, 25-33. DOI:10.1159/000088481
- GRIFFIN, J. M., REED, C. E. & DENLINGER, C. E. 2012. Utility of restaging endoscopic ultrasound after neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*, 93, 1855-9; discussion 1860. DOI:10.1016/j.athoracsur.2011.12.095
- GROUP, M. R. C. O. C. W. 2002. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 359, 1727-33. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08651-8
- GRUENBERGER, B., TAMANDL, D., SCHUELLER, J., SCHEITHAUER, W., ZIELINSKI, C., HERBST, F. & GRUENBERGER, T. 2008. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 26, 1830-5. DOI:10.1200/JCO.2007.13.7679
- GRUENBERGER, T., BRIDGEWATER, J., CHAU, I., GARCIA ALFONSO, P., RIVOIRE, M., MUDAN, S., LASSERRE, S., HERMANN, F., WATERKAMP, D. & ADAM, R. 2015. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*, 26, 702-708. DOI:10.1093/annonc/mdu580
- GUO, T., YAO, F., YANG, A. M., LI, X. Y., ZHONG, D. R., WU, D. S., WU, X. & LU, X. H. 2012. Endoscopic ultrasound in restaging and predicting pathological response for advanced gastric cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. DOI:10.1111/ajco.12045
- HANNA, R. M., LOPEZ, E., WILSON, J., BARATHAN, S. & COHEN, A. H. 2016. Minimal change disease onset observed after bevacizumab administration. *Clin Kidney J*, 9, 239-44. DOI:10.1093/ckj/sfv139
- HASKINS, I. N., KROH, M. D., AMDUR, R. L., PONKSY, J. L., RODRIGUEZ, J. H. & VAZIRI, K. 2017. The Effect of Neoadjuvant Chemoradiation on Anastomotic Leak and Additional 30-

- Day Morbidity and Mortality in Patients Undergoing Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg*, 21, 1577-1583. DOI:10.1007/s11605-017-3496-9
- HEINEMANN, V., VON WEIKERSTHAL, L. F., DECKER, T., KIANI, A., VEHLING-KAISER, U., AL-BATRAN, S. E., HEINTGES, T., LERCHENMULLER, C., KAHL, C., SEIPELT, G., KULLMANN, F., STAUCH, M., SCHEITHAUER, W., HIELSCHER, J., SCHOLZ, M., MULLER, S., LINK, H., NIEDERLE, N., ROST, A., HOFFKES, H. G., MOEHLER, M., LINDIG, R. U., MODEST, D. P., ROSSIUS, L., KIRCHNER, T., JUNG, A. & STINTZING, S. 2014. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15, 1065-75. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70330-4
- HIERRO, C., BRANA, I., RODON, J. & TABERNERO, J. 2015. 10. Molecular Diagnostics and Biomarkers: Application and Limits. *ESMO HANDBOOK OF TRANSLATIONAL RESEARCH*, 1-11.
- HOCHSTER, H. S., HART, L. L., RAMANATHAN, R. K., CHILDS, B. H., HAINSWORTH, J. D., COHN, A. L., WONG, L., FEHRENBACHER, L., ABUBAKR, Y., SAIF, M. W., SCHWARTZBERG, L. & HEDRICK, E. 2008. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*, 26, 3523-9. DOI:10.1200/JCO.2007.15.4138
- HOLCH, J. W., RICARD, I., STINTZING, S., FISCHER VON WEIKERSTHAL, L., DECKER, T., KIANI, A., VEHLING-KAISER, U., AL-BATRAN, S. E., HEINTGES, T., LERCHENMULLER, C., KAHL, C., KULLMANN, F., SCHEITHAUER, W., SCHOLZ, M., MULLER, S., LINK, H., ROST, A., HOFFKES, H. G., MOEHLER, M., LINDIG, R. U., MILLER-PHILLIPS, L., KIRCHNER, T., JUNG, A., VON EINEM, J. C., MODEST, D. P. & HEINEMANN, V. 2018. Relevance of liver-limited disease in metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial. *Int J Cancer*, 142, 1047-1055. DOI:10.1002/ijc.31114
- HOLDENRIEDER, S., STIEBER, P., LISKA, V., TRESKA, V., TOPOLCAN, O., DRESLEROVA, J., MATEJKA, V. M., FINEK, J. & HOLUBEC, L. 2012. Cytokeratin serum biomarkers in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res*, 32, 1971-6.
- HOMANN, N., PAULIGK, C., LULEY, K., WERNER KRAUS, T., BRUCH, H. P., ATMACA, A., NOACK, F., ALTMANNNSBERGER, H. M., JAGER, E. & AL-BATRAN, S. E. 2012. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer*, 130, 1706-13. DOI:10.1002/ijc.26180
- HOSKINS, J. M., GOLDBERG, R. M., QU, P., IBRAHIM, J. G. & MCLEOD, H. L. 2007. UGT1A1\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst*, 99, 1290-5. DOI:10.1093/jnci/djm115
- HSIANG, Y. H., HERTZBERG, R., HECHT, S. & LIU, L. F. 1985. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *J Biol Chem*, 260, 14873-8.
- HUGEN, N., VAN DE VELDE, C. J. H., DE WILT, J. H. W. & NAGTEGAAL, I. D. 2014. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol*, 25, 651-657. DOI:10.1093/annonc/mdt591
- HURWITZ, H., FEHRENBACHER, L., NOVOTNY, W., CARTWRIGHT, T., HAINSWORTH, J., HEIM, W., BERLIN, J., BARON, A., GRIFFING, S., HOLMGREN, E., FERRARA, N., FYFE, G., ROGERS, B., ROSS, R. & KABBINAVAR, F. 2004. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350, 2335-42. DOI:10.1056/NEJMoa032691
- IACOPETTA, B. 2002. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*, 101, 403-8. DOI:10.1002/ijc.10635



- INNOCENTI, F., IYER, L. & RATAIN, M. J. 2001. Pharmacogenetics of anticancer agents: lessons from amonafide and irinotecan. *Drug Metab Dispos*, 29, 596-600.
- INNOCENTI, F., UNDEVIA, S. D., IYER, L., CHEN, P. X., DAS, S., KOCHERGINSKY, M., KARRISON, T., JANISCH, L., RAMIREZ, J., RUDIN, C. M., VOKES, E. E. & RATAIN, M. J. 2004. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*, 22, 1382-8. DOI:10.1200/JCO.2004.07.173
- ISHIBASHI, K., OKADA, N., TAJIMA, Y., AMANO, K., HATANO, S., KUWABARA, K., SOBAJIMA, J., ISHIGURO, T., OHSAWA, T., KUMAMOTO, K., KUMAGAI, Y., BABA, H., TSUJI, Y., HAGA, N. & ISHIDA, H. 2012. [Predictive value of Kohne's index on the efficacy of FOLFIRI regimen in the treatment of unresectable liver metastasis of colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 39, 2182-4.
- IYER, L., KING, C. D., WHITINGTON, P. F., GREEN, M. D., ROY, S. K., TEPHLY, T. R., COFFMAN, B. L. & RATAIN, M. J. 1998. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest*, 101, 847-54. DOI:10.1172/JCI915
- IYER, L., DAS, S., JANISCH, L., WEN, M., RAMIREZ, J., KARRISON, T., FLEMING, G. F., VOKES, E. E., SCHILSKY, R. L. & RATAIN, M. J. 2002. UGT1A1\*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J*, 2, 43-7. DOI:10.1038/sj.tpj.6500072
- JASPERSON, K. W., TUOHY, T. M., NEKLASON, D. W. & BURT, R. W. 2010. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 138, 2044-58. DOI:10.1053/j.gastro.2010.01.054
- JOST, C., BINEK, J., SCHULLER, J. C., BAUERFEIND, P., METZGER, U., WERTH, B., KNUCHEL, J., FROSSARD, J. L., BERTSCHINGER, P., BRAUCHLI, P., MEYENBERGER, C. & RUHSTALLER, T. 2010. Endosonographic radial tumor thickness after neoadjuvant chemoradiation therapy to predict response and survival in patients with locally advanced esophageal cancer: a prospective multicenter phase II study by the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 75/02). *Gastrointest Endosc*, 71, 1114-21. DOI:10.1016/j.gie.2009.12.015
- KALHA, I., KAW, M., FUKAMI, N., PATEL, M., SINGH, S., GAGNEJA, H., COHEN, D. & MORRIS, J. 2004. The accuracy of endoscopic ultrasound for restaging esophageal carcinoma after chemoradiation therapy. *Cancer*, 101, 940-7. DOI:10.1002/cncr.20429
- KANG, Y. K., KANG, W. K., SHIN, D. B., CHEN, J., XIONG, J., WANG, J., LICHINITSER, M., GUAN, Z., KHASANOV, R., ZHENG, L., PHILCO-SALAS, M., SUAREZ, T., SANTAMARIA, J., FORSTER, G. & MCCLOUD, P. I. 2009. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*, 20, 666-73. DOI:10.1093/annonc/mdn717
- KATO, K., SUN, J. M., SHAH, M. A., ENZINGER, P. C., ADENIS, A., DOI, T., KOJIMA, T., METGES, J. P., LI, Z., KIM, S. B., CHO, B. C. C., MANSOOR, W., LI, S. H., SUNPAWERAVONG, P., MAQUEDA, M. A., GOEKKURT, E., LIU, Q., SHAH, S., BHAGIA, P. & SHEN, L. 2020. LBA8\_PR Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. *Annals of Oncology*, 31, S1192-S1193. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2298
- KAWATO, Y., AONUMA, M., HIROTA, Y., KUGA, H. & SATO, K. 1991. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res*, 51, 4187-91.

- KELSEN, D. P., GINSBERG, R., PAJAK, T. F., SHEAHAN, D. G., GUNDERSON, L., MORTIMER, J., ESTES, N., HALLER, D. G., AJANI, J., KOCHA, W., MINSKY, B. D. & ROTH, J. A. 1998. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*, 339, 1979-84. DOI:10.1056/NEJM199812313392704
- KELSEN, D. P., WINTER, K. A., GUNDERSON, L. L., MORTIMER, J., ESTES, N. C., HALLER, D. G., AJANI, J. A., KOCHA, W., MINSKY, B. D., ROTH, J. A. & WILLETT, C. G. 2007. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 25, 3719-25. DOI:10.1200/JCO.2006.10.4760
- KOHNE, C. H., CUNNINGHAM, D., DI COSTANZO, F., GLIMELIUS, B., BLIJHAM, G., ARANDA, E., SCHEITHAUER, W., ROUGIER, P., PALMER, M., WILS, J., BARON, B., PIGNATTI, F., SCHOFFSKI, P., MICHEEL, S. & HECKER, H. 2002. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol*, 13, 308-17. DOI:10.1093/annonc/mdf034
- KOHNE, C. H., VAN CUTSEM, E., WILS, J., BOKEMEYER, C., EL-SERAFI, M., LUTZ, M. P., LORENZ, M., REICHARDT, P., RUCKLE-LANZ, H., FRICKHOFEN, N., FUCHS, R., MERGENTHALER, H. G., LANGENBUCH, T., VANHOEFER, U., ROUGIER, P., VOIGTMANN, R., MULLER, L., GENICOT, B., ANAK, O., NORDLINGER, B., EUROPEAN ORGANISATION FOR, R. & TREATMENT OF CANCER GASTROINTESTINAL, G. 2005. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol*, 23, 4856-65. DOI:10.1200/JCO.2005.05.546
- KOHNE, C. H., KARTHAUS, M., MINEUR, L., THALER, J., VAN DEN EYNDE, M., GALLEG0, J., KOUKAKIS, R., BERKHOUT, M. & HOFHEINZ, R. D. 2019. Impact of Primary Tumour Location and Early Tumour Shrinkage on Outcomes in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Following First-Line FOLFIRI Plus Panitumumab. *Drugs R D*, 19, 267-275. DOI:10.1007/s40268-019-0278-8
- KOIZUMI, W., NARAHARA, H., HARA, T., TAKAGANE, A., AKIYA, T., TAKAGI, M., MIYASHITA, K., NISHIZAKI, T., KOBAYASHI, O., TAKIYAMA, W., TOH, Y., NAGAIE, T., TAKAGI, S., YAMAMURA, Y., YANAOKA, K., ORITA, H. & TAKEUCHI, M. 2008. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 9, 215-21. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70035-4
- KOPETZ, S., CHANG, G. J., OVERMAN, M. J., ENG, C., SARGENT, D. J., LARSON, D. W., GROTHEY, A., VAUTHEY, J. N., NAGORNEY, D. M. & MCWILLIAMS, R. R. 2009. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*, 27, 3677-83. DOI:10.1200/JCO.2008.20.5278
- KOPETZ, S., GROTHEY, A., YAEGER, R., VAN CUTSEM, E., DESAI, J., YOSHINO, T., WASAN, H., CIARDIELLO, F., LOUPAKIS, F., HONG, Y. S., STEEGHS, N., GUREN, T. K., ARKENAU, H. T., GARCIA-ALFONSO, P., PFEIFFER, P., ORLOV, S., LONARDI, S., ELEZ, E., KIM, T. W., SCHELLENS, J. H. M., GUO, C., KRISHNAN, A., DEKERVER, J., MORRIS, V., CALVO FERRANDIZ, A., TARGAARD, L. S., BRAUN, M., GOLLERKERI, A., KEIR, C., MAHARRY, K., PICKARD, M., CHRISTY-BITTEL, J., ANDERSON, L., SANDOR, V. & TABERNERO, J. 2019. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 381, 1632-1643. DOI:10.1056/NEJMoa1908075

- KOUKOURAKIS, M. I., GIATROMANOLAKI, A., SIMOPOULOS, C., POLYCHRONIDIS, A. & SIVRIDIS, E. 2005. Lactate dehydrogenase 5 (LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis*, 22, 25-30. DOI:10.1007/s10585-005-2343-7
- LI, Y., LIU, Z., LIU, H., WANG, L. E., TAN, D., AJANI, J. A. & WEI, Q. Y. 2013. ERCC1 and ERCC2 variants predict survival in gastric cancer patients. *PLoS One*, 8, e71994. DOI:10.1371/journal.pone.0071994
- LI, Z., XING, X., SHAN, F., LI, S., LI, Z., XIAO, A., XING, Z., XUE, K., LI, Z., HU, Y., JIA, Y., MIAO, R., ZHANG, L., BU, Z., WU, A. & JI, J. 2016. ABCC2-24C > T polymorphism is associated with the response to platinum/5-Fu-based neoadjuvant chemotherapy and better clinical outcomes in advanced gastric cancer patients. *Oncotarget*, 7, 55449-55457. DOI:10.18632/oncotarget.10961
- LIU, C. Y., CHEN, P. M., CHIOU, T. J., LIU, J. H., LIN, J. K., LIN, T. C., CHEN, W. S., JIANG, J. K., WANG, H. S. & WANG, W. S. 2008. UGT1A1\*28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*, 112, 1932-40. DOI:10.1002/cncr.23370
- LIU, L., LI, C. H., JIN, T. F. & XU, D. Y. 2014. Study on the ERCC1 gene polymorphism response to chemotherapy and prognosis of gastric cancer. *Genet Mol Res*, 13, 8722-8. DOI:10.4238/2014.October.27.13
- LIU, R., ZHAO, X., LIU, X., CHEN, Z., QIU, L., GENG, R., GUO, W., HE, G., YIN, J., LI, J. & ZHU, X. 2016. Influences of ERCC1, ERCC2, XRCC1, GSTP1, GSTT1, and MTHFR polymorphisms on clinical outcomes in gastric cancer patients treated with EOF chemotherapy. *Tumour Biol*, 37, 1753-62. DOI:10.1007/s13277-015-3935-8
- LOCKER, G. Y., HAMILTON, S., HARRIS, J., JESSUP, J. M., KEMENY, N., MACDONALD, J. S., SOMERFIELD, M. R., HAYES, D. F., BAST, R. C., JR. & ASCO 2006. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*, 24, 5313-27. DOI:10.1200/JCO.2006.08.2644
- LORDICK, F., OTT, K., KRAUSE, B. J., WEBER, W. A., BECKER, K., STEIN, H. J., LORENZEN, S., SCHUSTER, T., WIEDER, H., HERRMANN, K., BREDENKAMP, R., HOFER, H., FINK, U., PESCHEL, C., SCHWAIGER, M. & SIEWERT, J. R. 2007. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*, 8, 797-805. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70244-9
- LORENZEN, S., BLANK, S., LORDICK, F., SIEWERT, J. R. & OTT, K. 2012. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol*, 19, 2119-27. DOI:10.1245/s10434-012-2254-1
- LORENZEN, S., THUSS-PATIENCE, P., AL-BATRAN, S. E., LORDICK, F., HALLER, B., SCHUSTER, T., PAULIGK, C., LULEY, K., BICHEV, D., SCHUMACHER, G. & HOMANN, N. 2013. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol*, 24, 2068-73. DOI:10.1093/annonc/mdt141
- LOUHIMO, J., CARPELAN-HOLMSTROM, M., ALFTHAN, H., STENMAN, U. H., JARVINEN, H. J. & HAGLUND, C. 2002. Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer*, 101, 545-8. DOI:10.1002/ijc.90009
- LOUPAKIS, F., CREMOLINI, C., MASI, G., LONARDI, S., ZAGONEL, V., SALVATORE, L., CORTESI, E., TOMASELLO, G., RONZONI, M., SPADI, R., ZANIBONI, A., TONINI, G.,

- BUONADONNA, A., AMOROSO, D., CHIARA, S., CARLOMAGNO, C., BONI, C., ALLEGRINI, G., BONI, L. & FALCONE, A. 2014. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 371, 1609-18. DOI:10.1056/NEJMoa1403108
- LOWY, A. M., MANSFIELD, P. F., LEACH, S. D., PAZDUR, R., DUMAS, P. & AJANI, J. A. 1999. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg*, 229, 303-8.
- LU, J. W., GAO, C. M., WU, J. Z., CAO, H. X., TAJIMA, K. & FENG, J. F. 2006. Polymorphism in the 3'-untranslated region of the thymidylate synthase gene and sensitivity of stomach cancer to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *J Hum Genet*, 51, 155-60. DOI:10.1007/s10038-005-0339-4
- MACKENZIE, P. I., OWENS, I. S., BURCHELL, B., BOCK, K. W., BAIROCH, A., BELANGER, A., FOURNEL-GIGLEUX, S., GREEN, M., HUM, D. W., IYANAGI, T., LANCET, D., LOUISOT, P., MAGDALOU, J., CHOWDHURY, J. R., RITTER, J. K., SCHACHTER, H., TEPHLY, T. R., TIPTON, K. F. & NEBERT, D. W. 1997. The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics*, 7, 255-69. DOI:10.1097/00008571-199708000-00001
- MALLE, E., SODIN-SEMRL, S. & KOVACEVIC, A. 2009. Serum amyloid A: an acute-phase protein involved in tumour pathogenesis. *Cell Mol Life Sci*, 66, 9-26. DOI:10.1007/s00018-008-8321-x
- MANDOLA, M. V., STOEHLMACHER, J., MULLER-WEEKS, S., CESARONE, G., YU, M. C., LENZ, H. J. & LADNER, R. D. 2003. A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res*, 63, 2898-904.
- MARCUELLO, E., ALTES, A., MENOYO, A., DEL RIO, E., GOMEZ-PARDO, M. & BAIGET, M. 2004. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, 91, 678-82. DOI:10.1038/sj.bjc.6602042
- MARUO, Y., IWAI, M., MORI, A., SATO, H. & TAKEUCHI, Y. 2005. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and drug metabolism. *Curr Drug Metab*, 6, 91-9. DOI:10.2174/1389200053586064
- MASI, G., LOUPAKIS, F., SALVATORE, L., FORNARO, L., CREMOLINI, C., CUPINI, S., CIARLO, A., DEL MONTE, F., CORTESI, E., AMOROSO, D., GRANETTO, C., FONTANINI, G., SENSI, E., LUPI, C., ANDREUCCETTI, M. & FALCONE, A. 2010. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 11, 845-52. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70175-3
- MASSACESI, C., TERRAZZINO, S., MARCUCCI, F., ROCCHI, M. B., LIPPE, P., BISONNI, R., LOMBARDO, M., PILONE, A., MATTIOLI, R. & LEON, A. 2006. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy. *Cancer*, 106, 1007-16. DOI:10.1002/cncr.21722
- MATHIJSEN, R. H., VAN ALPHEN, R. J., VERWEIJ, J., LOOS, W. J., NOOTER, K., STOTER, G. & SPARREBOOM, A. 2001. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res*, 7, 2182-94.
- MATSUOKA, T. & YASHIRO, M. 2018. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World J Gastroenterol*, 24, 2818-2832. DOI:10.3748/wjg.v24.i26.2818
- MAUS, M. K., HANNA, D. L., STEPHENS, C. L., ASTROW, S. H., YANG, D., GRIMMINGER, P. P., LOUPAKIS, F., HSIANG, J. H., ZEGER, G., WAKATSUKI, T., BARZI, A. & LENZ, H. J. 2015.

- Distinct gene expression profiles of proximal and distal colorectal cancer: implications for cytotoxic and targeted therapy. *Pharmacogenomics J*, 15, 354-62. DOI:10.1038/tpj.2014.73
- MCDONNELL, W. M., HITOMI, E. & ASKARI, F. K. 1996. Identification of bilirubin UDP-GTs in the human alimentary tract in accordance with the gut as a putative metabolic organ. *Biochem Pharmacol*, 51, 483-8. DOI:10.1016/0006-2952(95)02224-4
- MCWHINNEY, S. R. & MCLEOD, H. L. 2009. Using germline genotype in cancer pharmacogenetic studies. *Pharmacogenomics*, 10, 489-93. DOI:10.2217/14622416.10.3.489
- METZGER, R., DANENBERG, K., LEICHMAN, C. G., SALONGA, D., SCHWARTZ, E. L., WADLER, S., LENZ, H. J., GROSHEN, S., LEICHMAN, L. & DANENBERG, P. V. 1998. High basal level gene expression of thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial cell growth factor) in colorectal tumors is associated with nonresponse to 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*, 4, 2371-6.
- MINAMI, H., SAI, K., SAEKI, M., SAITO, Y., OZAWA, S., SUZUKI, K., KANIWA, N., SAWADA, J., HAMAGUCHI, T., YAMAMOTO, N., SHIRAO, K., YAMADA, Y., OHMATSU, H., KUBOTA, K., YOSHIDA, T., OHTSU, A. & SAIJO, N. 2007. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1\*6 and \*28. *Pharmacogenet Genomics*, 17, 497-504. DOI:10.1097/FPC.0b013e328014341f
- MISRA, S., CHOI, M., LIVINGSTONE, A. S. & FRANCESCHI, D. 2012. The role of endoscopic ultrasound in assessing tumor response and staging after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Surg Endosc*, 26, 518-22. DOI:10.1007/s00464-011-1911-y
- MISSIAGLIA, E., JACOBS, B., D'ARIO, G., DI NARZO, A. F., SONESON, C., BUDINSKA, E., POPOVICI, V., VECCHIONE, L., GERSTER, S., YAN, P., ROTH, A. D., KLINGBIEL, D., BOSMAN, F. T., DELORENZI, M. & TEJPAR, S. 2014. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*, 25, 1995-2001. DOI:10.1093/annonc/mdu275
- MO, J., LUO, M., CUI, J. & ZHOU, S. 2015. Prognostic value of ERCC1 and ERCC2 gene polymorphisms in patients with gastric cancer receiving platinum-based chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol*, 8, 15065-71.
- MODEST, D. P., JUNG, A., MOOSMANN, N., LAUBENDER, R. P., GIESSEN, C., SCHULZ, C., HAAS, M., NEUMANN, J., BOECK, S., KIRCHNER, T., HEINEMANN, V. & STINTZING, S. 2012. The influence of KRAS and BRAF mutations on the efficacy of cetuximab-based first-line therapy of metastatic colorectal cancer: an analysis of the AIO KRK-0104-trial. *Int J Cancer*, 131, 980-6. DOI:10.1002/ijc.26467
- MODEST, D. P., HIDDEMANN, W. & HEINEMANN, V. 2014a. [Chemotherapy of metastatic colorectal cancer]. *Internist (Berl)*, 55, 37-42. DOI:10.1007/s00108-013-3314-8
- MODEST, D. P., SCHULZ, C., VON WEIKERSTHAL, L. F., QUIETZSCH, D., VON EINEM, J. C., SCHALHORN, A., VEHLING-KAISER, U., LAUBENDER, R. P., GIESSEN, C., STINTZING, S. & HEINEMANN, V. 2014b. Outcome of patients with metastatic colorectal cancer depends on the primary tumor site (midgut vs. hindgut): analysis of the FIRE1-trial (FuFIRI or mIROX as first-line treatment). *Anticancer Drugs*, 25, 212-8. DOI:10.1097/CAD.0000000000000041
- MOEHLER, M., LYROS, O., GOCKEL, I., GALLE, P. R. & LANG, H. 2008. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers. *World J Gastroenterol*, 14, 3773-80.

- MOEHLER, M., SHITARA, K., GARRIDO, M., SALMAN, P., SHEN, L., WYRWICZ, L., YAMAGUCHI, K., SKOCZYLAS, T., CAMPOS BRAGAGNOLI, A., LIU, T., SCHENKER, M., YANEZ, P., TEHFE, M., POULART, V., CULLEN, D., LEI, M., KONDO, K., LI, M., AJANI, J. A. & JANJIGIAN, Y. Y. 2020. LBA6\_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Annals of Oncology*, 31, S1191. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2296
- NORDLINGER, B., GUIGUET, M., VAILLANT, J. C., BALLADUR, P., BOUDJEMA, K., BACHELLIER, P. & JAECK, D. 1996. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer*, 77, 1254-62.
- NORTON, J. A., HAM, C. M., VAN DAM, J., JEFFREY, R. B., LONGACRE, T. A., HUNTSMAN, D. G., CHUN, N., KURIAN, A. W. & FORD, J. M. 2007. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg*, 245, 873-9. DOI:10.1097/01.sla.0000254370.29893.e4
- OKADA, N., ISHIBASHI, K., OHSAWA, T., SOBAJIMA, J., KUWABARA, K., AMANO, K., HATANO, S., SUZUKI, O., KUMAMOTO, K., KUMAGAI, Y., BABA, H., HAGA, N., TSUJI, Y. & ISHIDA, H. 2012. [Prediction of the efficacy of first-line oxaliplatin-based chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer by Kohne's index]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 39, 2195-7.
- OTT, K., WEBER, W. A., LORDICK, F., BECKER, K., BUSCH, R., HERRMANN, K., WIEDER, H., FINK, U., SCHWAIGER, M. & SIEWERT, J. R. 2006. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*, 24, 4692-8. DOI:10.1200/JCO.2006.06.7801
- OTT, K., BLANK, S., BECKER, K., LANGER, R., WEICHERT, W., ROTH, W., SISIC, L., STANGE, A., JAGER, D., BUCHLER, M., SIEWERT, J. R. & LORDICK, F. 2013. Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10 % residual tumor. *Langenbecks Arch Surg*, 398, 239-49. DOI:10.1007/s00423-012-1039-0
- PAOLETTI, X., OBA, K., BURZYKOWSKI, T., MICHIELS, S., OHASHI, Y., PIGNON, J. P., ROUGIER, P., SAKAMOTO, J., SARGENT, D., SASAKO, M., VAN CUTSEM, E. & BUYSE, M. 2010. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 303, 1729-37. DOI:10.1001/jama.2010.534
- PARK, S. R., LEE, J. S., KIM, C. G., KIM, H. K., KOOK, M. C., KIM, Y. W., RYU, K. W., LEE, J. H., BAE, J. M. & CHOI, I. J. 2008. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer*, 112, 2368-76. DOI:10.1002/cncr.23483
- PARKIN, D. M., BRAY, F., FERLAY, J. & PISANI, P. 2005. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55, 74-108. DOI:10.3322/canjclin.55.2.74
- PEETERS, M., PRICE, T., TAIEB, J., GEISLER, M., RIVERA, F., CANON, J. L., PENTHEROUDAKIS, G., KOUKAKIS, R., BURDON, P. & SIENA, S. 2018. Relationships between tumour response and primary tumour location, and predictors of long-term survival, in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving first-line panitumumab therapy: retrospective analyses of the PRIME and PEAK clinical trials. *Br J Cancer*, 119, 303-312. DOI:10.1038/s41416-018-0165-z
- PERSIANI, R., D'UGO, D., RAUSEI, S., SERMONETA, D., BARONE, C., POZZO, C., RICCI, R., LA TORRE, G. & PICCIOCCI, A. 2005. Prognostic indicators in locally advanced gastric

- cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. *J Surg Oncol*, 89, 227-36; discussion 237-8. DOI:10.1002/jso.20207
- PEZO, R. C. & BEDARD, P. L. 2015. 1. Definition: Translational and Personalised Medicine, Biomarkers, Pharmacodynamics. In: G., T., C., S., A., S. & S., B. (eds.) *ESMO HANDBOOK OF TRANSLATIONAL RESEARCH*. ESMO Press.
- POON, M. A., O'CONNELL, M. J., WIEAND, H. S., KROOK, J. E., GERSTNER, J. B., TSCHETTER, L. K., LEVITT, R., KARDINAL, C. G. & MAILLIARD, J. A. 1991. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 9, 1967-72. DOI:10.1200/JCO.1991.9.11.1967
- POTRC, S., SKALICKY, M. & IVANECZ, A. 2006. Does endoscopic ultrasound staging already allow individual treatment regimens in gastric cancer. *Wien Klin Wochenschr*, 118 Suppl 2, 48-51. DOI:10.1007/s00508-006-0552-y
- PRICE, T., KIM, T. W., LI, J., CASCINU, S., RUFF, P., SURESH, A. S., THOMAS, A., TJULANDIN, S., GUAN, X. & PEETERS, M. 2016. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 68, 51-59. DOI:10.1016/j.ejca.2016.08.010
- PROCTOR, M. J., MCMILLAN, D. C., MORRISON, D. S., FLETCHER, C. D., HORGAN, P. G. & CLARKE, S. J. 2012. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer*, 107, 695-9. DOI:10.1038/bjc.2012.292
- QIU, M., HU, J., YANG, D., COSGROVE, D. P. & XU, R. 2015. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget*, 6, 38658-66. DOI:10.18632/oncotarget.6130
- RAO, D., MALLICK, A. B., AUGUSTINE, T., DAROQUI, C., JIFFRY, J., MERLA, A., CHAUDHARY, I., SEETHARAM, R., SOOD, A., GAJAVELLI, S., APARO, S., RAJDEV, L., KAUBISCH, A., CHUY, J., NEGASSA, A., MARIADASON, J. M., MAITRA, R. & GOEL, S. 2019. Excision repair cross-complementing group-1 (ERCC1) induction kinetics and polymorphism are markers of inferior outcome in patients with colorectal cancer treated with oxaliplatin. *Oncotarget*, 10, 5510-5522. DOI:10.18632/oncotarget.27140
- REES, M., TEKKIS, P. P., WELSH, F. K., O'ROURKE, T. & JOHN, T. G. 2008. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*, 247, 125-35. DOI:10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2
- REIM, D., GERTLER, R., NOVOTNY, A., BECKER, K., ZUM BUSCHENFELDE, C. M., EBERT, M., DOBRITZ, M., LANGER, R., HOEFLER, H., FRIESS, H. & SCHUMACHER, C. 2012. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are more likely to respond to preoperative chemotherapy than distal gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 19, 2108-18. DOI:10.1245/s10434-011-2147-8
- REITER, W., STIEBER, P., REUTER, C., NAGEL, D., LAU-WERNER, U. & LAMERZ, R. 2000. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res*, 20, 5195-8.
- RIBEIRO, A., FRANCESCHI, D., PARRA, J., LIVINGSTONE, A., LIMA, M., HAMILTON-NELSON, K. & ARDALAN, B. 2006. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer. *Am J Gastroenterol*, 101, 1216-21. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00692.x
- RIDWELSKI, K., HEINA, T., FAHLKE, J., KROENING, H., ASPERGER, W., KAHL, C., HALM, U., STUEBS, P., MEISSNER, C., OTTO, R., ZIERAU, K. & KRUEGER, M. 2015. NeoFLOT II:

- Multicenter phase II study with short time neoadjuvant chemotherapy (stNACT) with 5-FU, FA, oxaliplatin, and docetaxel in rectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma (T3, T4, and/or LN+) with high R0 resection rate over 91.5%. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 4061-4061. DOI:10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.4061
- RKI. 2020a. *Darmkrebs ICD-10 C18-C20* [Online]. Available: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html) [Accessed 25.10.2020].
- RKI. 2020b. *Speiseröhrenkrebs ICD-10 C15* [Online]. Available: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseröhrenkrebs/speiseröhrenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseröhrenkrebs/speiseröhrenkrebs_node.html) [Accessed 01.11.2020].
- RKI. 2020c. *Magenkrebs ICD-10 C16* [Online]. Available: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html) [Accessed 01.11.2020].
- RKI. 2020d. *Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)* [Online]. Available: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html) [Accessed 25.10.2020].
- ROHATGI, P. R., MANSFIELD, P. F., CRANE, C. H., WU, T. T., SUNDER, P. K., ROSS, W. A., MORRIS, J. S., PISTERS, P. W., FEIG, B. W., GUNDERSON, L. L. & AJANI, J. A. 2006. Surgical pathology stage by American Joint Commission on Cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma. *Cancer*, 107, 1475-82. DOI:10.1002/cncr.22180
- ROTH, A. D., FAZIO, N., STUPP, R., FALK, S., BERNHARD, J., SALETTI, P., KOBERLE, D., BORNER, M. M., RUFIBACH, K., MAIBACH, R., WERNLI, M., LESLIE, M., GLYNNE-JONES, R., WIDMER, L., SEYMOUR, M. & DE BRAUD, F. 2007. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol*, 25, 3217-23. DOI:10.1200/JCO.2006.08.0135
- ROUITS, E., BOISDRON-CELLE, M., DUMONT, A., GUERIN, O., MOREL, A. & GAMELIN, E. 2004. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res*, 10, 5151-9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-03-0548
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K., AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, 2018, AWMF Registernummer: 021/023OL, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-023OLI\\_Plattenepithel\\_Adenokarzinom\\_Oesophagus\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLI_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2019-01.pdf) abgerufen am: 01.11.2020
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K., AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> abgerufen am: 03.08.2020
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K., AWMF): S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019, AWMF Registernummer:



032/009OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom>  
abgerufen am: 17.08.2020

- SAKURAMOTO, S., SASAKO, M., YAMAGUCHI, T., KINOSHITA, T., FUJII, M., NASHIMOTO, A., FURUKAWA, H., NAKAJIMA, T., OHASHI, Y., IMAMURA, H., HIGASHINO, M., YAMAMURA, Y., KURITA, A., ARAI, K. & GROUP, A.-G. 2007. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*, 357, 1810-20. DOI:10.1056/NEJMoa072252
- SALONGA, D., DANENBERG, K. D., JOHNSON, M., METZGER, R., GROSHEN, S., TSAO-WEI, D. D., LENZ, H. J., LEICHMAN, C. G., LEICHMAN, L., DIASIO, R. B. & DANENBERG, P. V. 2000. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res*, 6, 1322-7.
- SALTZ, L. B., COX, J. V., BLANKE, C., ROSEN, L. S., FEHRENBACHER, L., MOORE, M. J., MAROUN, J. A., ACKLAND, S. P., LOCKER, P. K., PIROTTA, N., ELFRING, G. L. & MILLER, L. L. 2000. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*, 343, 905-14. DOI:10.1056/NEJM200009283431302
- SALTZ, L. B., CLARKE, S., DIAZ-RUBIO, E., SCHEITHAUER, W., FIGER, A., WONG, R., KOSKI, S., LICHINITSER, M., YANG, T. S., RIVERA, F., COUTURE, F., SIRZEN, F. & CASSIDY, J. 2008. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 26, 2013-9. DOI:10.1200/JCO.2007.14.9930
- SANBORN, R. E. & SANDLER, A. B. 2006. The safety of bevacizumab. *Expert Opin Drug Saf*, 5, 289-301. DOI:10.1517/14740338.5.2.289
- SARBIA, M., STAHL, M., VON WEYHERN, C., WEIRICH, G. & PUHRINGER-OPPERMANN, F. 2006. The prognostic significance of genetic polymorphisms (Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T, Methionine Synthase A2756G, Thymidilate Synthase tandem repeat polymorphism) in multimodally treated oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*, 94, 203-7. DOI:10.1038/sj.bjc.6602900
- SASAKO, M., SAKURAMOTO, S., KATAI, H., KINOSHITA, T., FURUKAWA, H., YAMAGUCHI, T., NASHIMOTO, A., FUJII, M., NAKAJIMA, T. & OHASHI, Y. 2011. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*, 29, 4387-93. DOI:10.1200/JCO.2011.36.5908
- SCHIRREN, R., NOVOTNY, A., FRIESS, H. & REIM, D. 2020. Histopathologic Response Is a Positive Predictor of Overall Survival in Patients Undergoing Neoadjuvant/Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancers-Analysis from a Large Single Center Cohort in Germany. *Cancers (Basel)*, 12. DOI:10.3390/cancers12082244
- SCHRAG, D., CHUNG, K. Y., FLOMBAUM, C. & SALTZ, L. 2005. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst*, 97, 1221-4. DOI:10.1093/jnci/dji242
- SCHRIJVERS, B. F., FLYVBJERG, A. & DE VRIESE, A. S. 2004. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int*, 65, 2003-17. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00621.x
- SCHUHMACHER, C., GRETSCHEL, S., LORDICK, F., REICHARDT, P., HOHENBERGER, W., EISENBERGER, C. F., HAAG, C., MAUER, M. E., HASAN, B., WELCH, J., OTT, K.,

- HOELSCHER, A., SCHNEIDER, P. M., BECHSTEIN, W., WILKE, H., LUTZ, M. P., NORDLINGER, B., VAN CUTSEM, E., SIEWERT, J. R. & SCHLAG, P. M. 2010. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*, 28, 5210-8. DOI:10.1200/JCO.2009.26.6114
- SCHULZ, C., BOECK, S., HEINEMANN, V. & STEMMLER, H. J. 2009a. UGT1A1 genotyping: a predictor of irinotecan-associated side effects and drug efficacy? *Anticancer Drugs*, 20, 867-79. DOI:10.1097/CAD.0b013e328330c7d2
- SCHULZ, C., HEINEMANN, V., SCHALHORN, A., MOOSMANN, N., ZWINGERS, T., BOECK, S., GIESSEN, C. & STEMMLER, H. J. 2009b. UGT1A1 gene polymorphism: impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 15, 5058-66. DOI:10.3748/wjg.15.5058
- SCHULZ, C., KULLMANN, F., KUNZMANN, V., FUCHS, M., GEISSLER, M., VEHLING-KAISER, U., STAUDER, H., WEIN, A., AL-BATRAN, S. E., KUBIN, T., SCHAFFER, C., STINTZING, S., GIESSEN, C., MODEST, D. P., RIDWELSKI, K. & HEINEMANN, V. 2015. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer*, 137, 678-85. DOI:10.1002/ijc.29403
- SCHULZ, C., ZHANG, W., LENZ, H. J., NEUMANN, J., KULLMANN, F., KUNZMANN, V., FUCHS, M., HEINEMANN, V., HOLCH, J. W. & STINTZING, S. 2018. Germline polymorphisms (SNPs) to predict toxicity and efficacy in FLOT-treated patients with locally advanced gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma—data from the NeoFLOT study. *Translational Cancer Research*, 7, 1393-1405.
- SCHULZ, C., HEINEMANN, V., HEINRICH, K., HAAS, M., HOLCH, J. W., FRACCAROLI, A., HELD, S., VON EINEM, J. C., MODEST, D. P., FISCHER VON WEIKERSTHAL, L., KULLMANN, F., MOEHLER, M., SCHEITHAUER, W., JUNG, A. & STINTZING, S. 2020. Predictive and prognostic value of magnesium serum level in FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab treated patients with stage IV colorectal cancer: results from the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Anticancer Drugs*. DOI:10.1097/CAD.0000000000000965
- SIEWERT, J. R. & STEIN, H. J. 1998. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*, 85, 1457-9. DOI:10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x
- SMYTH, E. C., VERHEIJ, M., ALLUM, W., CUNNINGHAM, D., CERVANTES, A., ARNOLD, D. & COMMITTEE, E. G. 2016. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27, v38-v49. DOI:10.1093/annonc/mdw350
- SORBYE, H., KOHNE, C. H., SARGENT, D. J. & GLIMELIUS, B. 2007. Patient characteristics and stratification in medical treatment studies for metastatic colorectal cancer: a proposal for standardization of patient characteristic reporting and stratification. *Ann Oncol*, 18, 1666-72. DOI:10.1093/annonc/mdm267
- SPENCER, S. K., POMMIER, A. J., MORGAN, S. R., BARRY, S. T., ROBERTSON, J. D., HOFF, P. M. & JURGENSMEIER, J. M. 2013. Prognostic/predictive value of 207 serum factors in colorectal cancer treated with cediranib and/or chemotherapy. *Br J Cancer*, 109, 2765-73. DOI:10.1038/bjc.2013.649
- SPOERL, S., NOVOTNY, A., AL-BATRAN, S. E., LORDICK, F., THUSS-PATIENCE, P., PAULIGK, C., HALLER, B., FEITH, M. & LORENZEN, S. 2018. Histopathological regression predicts

- treatment outcome in locally advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer*, 90, 26-33. DOI:10.1016/j.ejca.2017.11.020
- SPRINGFELD, C., WIECHA, C., KUNZMANN, R., HEGER, U., WEICHERT, W., LANGER, R., STANGE, A., BLANK, S., SISIC, L., SCHMIDT, T., LORDICK, F., JAGER, D., GREINACHER, L., BRUCKNER, T., BUCHLER, M. W. & OTT, K. 2015. Influence of Different Neoadjuvant Chemotherapy Regimens on Response, Prognosis, and Complication Rate in Patients with Esophagogastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 22 Suppl 3, S905-14. DOI:10.1245/s10434-015-4617-x
- STAHL, M., WALZ, M. K., STUSCHKE, M., LEHMANN, N., MEYER, H. J., RIERA-KNORRENSCHILD, J., LANGER, P., ENGELHART-CABILLIC, R., BITZER, M., KONIGSRÄINER, A., BUDACH, W. & WILKE, H. 2009. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*, 27, 851-6. DOI:10.1200/JCO.2008.17.0506
- STARLING, N. & CUNNINGHAM, D. 2006. The role of systemic therapy for localised gastric cancer. *Ann Oncol*, 17 Suppl 10, x115-21. DOI:10.1093/annonc/mdl248
- STARLING, N., OKINES, A., CUNNINGHAM, D., ALLUM, W., WOTHERSPOON, A., BENSON, M., THOMPSON, J., THOMAS, J., BROWN, G., RIDDELL, A., STAVRIDIS, F., ASHLEY, S., OATES, J. & CHAU, I. 2009. A phase II trial of preoperative chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine for patients with localised gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma. *Br J Cancer*, 100, 1725-30. DOI:10.1038/sj.bjc.6605070
- STEWART, C. F., PANETTA, J. C., O'SHAUGHNESSY, M. A., THROM, S. L., FRAGA, C. H., OWENS, T., LIU, T., BILLUPS, C., RODRIGUEZ-GALINDO, C., GAJJAR, A., FURMAN, W. L. & MCGREGOR, L. M. 2007. UGT1A1 promoter genotype correlates with SN-38 pharmacokinetics, but not severe toxicity in patients receiving low-dose irinotecan. *J Clin Oncol*, 25, 2594-600. DOI:10.1200/JCO.2006.10.2301
- STINTZING, S., FISCHHABER, D., MOOK, C., MODEST, D. P., GIESSEN, C., SCHULZ, C., HAAS, M., BOECK, S., MICHL, M., STEMMER, J., LAUBENDER, R. P. & HEINEMANN, V. 2013. Clinical relevance and utility of cetuximab-related changes in magnesium and calcium serum levels. *Anticancer Drugs*, 24, 969-74. DOI:10.1097/CAD.0b013e32836411bc
- STINTZING, S., MILLER-PHILLIPS, L., MODEST, D. P., FISCHER VON WEIKERSTHAL, L., DECKER, T., KIANI, A., VEHLING-KAISER, U., AL-BATRAN, S. E., HEINTGES, T., KAHL, C., SEIPPEL, G., KULLMANN, F., STAUCH, M., SCHEITHAUER, W., HELD, S., MOEHLER, M., JAGENBURG, A., KIRCHNER, T., JUNG, A., HEINEMANN, V. & INVESTIGATORS, F.-. 2017a. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer*, 79, 50-60. DOI:10.1016/j.ejca.2017.03.023
- STINTZING, S., TEJPAR, S., GIBBS, P., THIEBACH, L. & LENZ, H. J. 2017b. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*, 84, 69-80. DOI:10.1016/j.ejca.2017.07.016
- STOTZ, M., PICHLER, M., ABSENGER, G., SZKANDERA, J., ARMINER, F., SCHABERL-MOSER, R., SAMONIGG, H., STOJAKOVIC, T. & GERGER, A. 2014. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer*, 110, 435-40. DOI:10.1038/bjc.2013.785
- STREB, J., PUSKULLUOGLU, M., GLANOWSKA, I., OCHENDUSZKO, S., KONOPKA, K., LUPKOWSKI, R., MICHALOWSKA-KACZMARCZYK, A., BOCHENEK-CIBOR, J., MAJKA, M. & KRZEMIENIECKI, K. 2015. Assessment of frequency and severity of hypomagnesemia in patients with metastatic colorectal cancer treated with

- cetuximab, with a review of the literature. *Oncol Lett*, 10, 3749-3755.  
DOI:10.3892/ol.2015.3800
- SWISHER, S. G., MAISH, M., ERASMUS, J. J., CORREA, A. M., AJANI, J. A., BRESALIER, R., KOMAKI, R., MACAPINLAC, H., MUNDEN, R. F., PUTNAM, J. B., RICE, D., SMYTHE, W. R., VAPORCIYAN, A. A., WALSH, G. L., WU, T. T. & ROTH, J. A. 2004. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*, 78, 1152-60; discussion 1152-60. DOI:10.1016/j.athoracsur.2004.04.046
- TEJPAR, S., PIESSEVAUX, H., CLAES, K., PIRONT, P., HOENDEROP, J. G., VERSLYPE, C. & VAN CUTSEM, E. 2007. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*, 8, 387-94. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70108-0
- TEJPAR, S., STINTZING, S., CIARDIELLO, F., TABERNERO, J., VAN CUTSEM, E., BEIER, F., ESSER, R., LENZ, H. J. & HEINEMANN, V. 2017. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*, 3, 194-201. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.3797
- TEJPAR, S., YAN, P., PIESSEVAUX, H., DIETRICH, D., BRAUCHLI, P., KLINGBIEL, D., FIOCCA, R., DELORENZI, M., BOSMAN, F. & ROTH, A. D. 2018. Clinical and pharmacogenetic determinants of 5-fluorouracyl/leucovorin/irinotecan toxicity: Results of the PETACC-3 trial. *Eur J Cancer*, 99, 66-77. DOI:10.1016/j.ejca.2018.05.009
- THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH, N. 2014. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, 513, 202-9. DOI:10.1038/nature13480
- THUSS-PATIENCE, P. C., HOFHEINZ, R. D., ARNOLD, D., FLORSCHUTZ, A., DAUM, S., KRETZSCHMAR, A., MANTOVANI-LOFFLER, L., BICHEV, D., BREITHAUPT, K., KNEBA, M., SCHUMACHER, G., GLANEMANN, M., SCHLATTMANN, P., REICHARDT, P. & GAHN, B. 2012. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO){dagger}. *Ann Oncol*, 23, 2827-34. DOI:10.1093/annonc/mds129
- TOFFOLI, G., CECCHIN, E., CORONA, G., RUSSO, A., BUONADONNA, A., D'ANDREA, M., PASETTO, L. M., PESSA, S., ERRANTE, D., DE PANGHER, V., GIUSTO, M., MEDICI, M., GAION, F., SANDRI, P., GALLIGIONI, E., BONURA, S., BOCCALON, M., BIASON, P. & FRUSTACI, S. 2006. The role of UGT1A1\*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 24, 3061-8. DOI:10.1200/JCO.2005.05.5400
- TOL, J. & PUNT, C. J. 2010. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther*, 32, 437-53. DOI:10.1016/j.clinthera.2010.03.012
- TOURNIGAND, C., ANDRE, T., ACHILLE, E., LLEDO, G., FLESH, M., MERY-MIGNARD, D., QUINAUX, E., COUTEAU, C., BUYSE, M., GANEM, G., LANDI, B., COLIN, P., LOUVET, C. & DE GRAMONT, A. 2004. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, 22, 229-37. DOI:10.1200/JCO.2004.05.113
- TROXELL, M. L., HIGGINS, J. P. & KAMBHAM, N. 2016. Antineoplastic Treatment and Renal Injury: An Update on Renal Pathology Due to Cytotoxic and Targeted Therapies. *Adv Anat Pathol*, 23, 310-29. DOI:10.1097/PAP.000000000000122
- ULUKAN, H. & SWAAN, P. W. 2002. Camptothecins: a review of their chemotherapeutic potential. *Drugs*, 62, 2039-57. DOI:10.2165/00003495-200262140-00004

- VAN CUTSEM, E., MOISEYENKO, V. M., TJULANDIN, S., MAJLIS, A., CONSTENLA, M., BONI, C., RODRIGUES, A., FODOR, M., CHAO, Y., VOZNYI, E., RISSE, M. L. & AJANI, J. A. 2006. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*, 24, 4991-7. DOI:10.1200/JCO.2006.06.8429
- VAN CUTSEM, E., KOHNE, C. H., HITRE, E., ZALUSKI, J., CHANG CHIEN, C. R., MAKHSON, A., D'HAENS, G., PINTER, T., LIM, R., BODOKY, G., ROH, J. K., FOLPRECHT, G., RUFF, P., STROH, C., TEJPAR, S., SCHLICHTING, M., NIPPGEN, J. & ROUGIER, P. 2009. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 360, 1408-17. DOI:10.1056/NEJMoa0805019
- VAN CUTSEM, E., KOHNE, C. H., LANG, I., FOLPRECHT, G., NOWACKI, M. P., CASCINU, S., SHCHEPOTIN, I., MAUREL, J., CUNNINGHAM, D., TEJPAR, S., SCHLICHTING, M., ZUBEL, A., CELIK, I., ROUGIER, P. & CIARDIELLO, F. 2011. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*, 29, 2011-9. DOI:10.1200/JCO.2010.33.5091
- VAN CUTSEM, E., CERVANTES, A., ADAM, R., SOBRERO, A., VAN KRIEKEN, J. H., ADERKA, D., ARANDA AGUILAR, E., BARDELLI, A., BENSON, A., BODOKY, G., CIARDIELLO, F., D'HOORE, A., DIAZ-RUBIO, E., DOUILLARD, J. Y., DUCREUX, M., FALCONE, A., GROTHEY, A., GRUENBERGER, T., HAUSTERMANS, K., HEINEMANN, V., HOFF, P., KOHNE, C. H., LABIANCA, R., LAURENT-PUIG, P., MA, B., MAUGHAN, T., MURO, K., NORMANNO, N., OSTERLUND, P., OYEN, W. J., PAPAMICHAEL, D., PENTHEROUDAKIS, G., PFEIFFER, P., PRICE, T. J., PUNT, C., RICKE, J., ROTH, A., SALAZAR, R., SCHEITHAUER, W., SCHMOLL, H. J., TABERNERO, J., TAIEB, J., TEJPAR, S., WASAN, H., YOSHINO, T., ZAANAN, A. & ARNOLD, D. 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 27, 1386-422. DOI:10.1093/annonc/mdw235
- VAN HAGEN, P., HULSHOF, M. C., VAN LANSCHOT, J. J., STEYERBERG, E. W., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., WIJNHOFEN, B. P., RICHEL, D. J., NIEUWENHUIJZEN, G. A., HOSPERS, G. A., BONENKAMP, J. J., CUESTA, M. A., BLAISSE, R. J., BUSCH, O. R., TEN KATE, F. J., CREEMERS, G. J., PUNT, C. J., PLUKKER, J. T., VERHEUL, H. M., SPILLENAAR BILGEN, E. J., VAN DEKKEN, H., VAN DER SANGEN, M. J., ROZEMA, T., BIERMANN, K., BEUKEMA, J. C., PIET, A. H., VAN RIJ, C. M., REINDERS, J. G., TILANUS, H. W., VAN DER GAAST, A. & GROUP, C. 2012. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 366, 2074-84. DOI:10.1056/NEJMoa1112088
- VICKERS, M. M., KARAPETIS, C. S., TU, D., O'CALLAGHAN, C. J., PRICE, T. J., TEBBUTT, N. C., VAN HAZEL, G., SHAPIRO, J. D., PAVLAKIS, N., GIBBS, P., BLONDAL, J., LEE, U., MEHARCHAND, J. M., BURKES, R. L., RUBIN, S. H., SIMES, J., ZALCBERG, J. R., MOORE, M. J., ZHU, L. & JONKER, D. J. 2013. Association of hypomagnesemia with inferior survival in a phase III, randomized study of cetuximab plus best supportive care versus best supportive care alone: NCIC CTG/AGITG CO.17. *Ann Oncol*, 24, 953-60. DOI:10.1093/annonc/mds577
- VIGANO, L., RUSSOLILLO, N., FERRERO, A., LANGELLA, S., SPERTI, E. & CAPUSSOTTI, L. 2012. Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades. *Ann Surg Oncol*, 19, 2035-44. DOI:10.1245/s10434-011-2186-1
- VINCENZI, B., SANTINI, D., GALLUZZO, S., RUSSO, A., FULFARO, F., SILLETTA, M., BATTISTONI, F., ROCCI, L., ZOBEL, B. B., ADAMO, V., DICUONZO, G. & TONINI, G. 2008. Early

- magnesium reduction in advanced colorectal cancer patients treated with cetuximab plus irinotecan as predictive factor of efficacy and outcome. *Clin Cancer Res*, 14, 4219-24. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-0077
- VINCENZI, B., GALLUZZO, S., SANTINI, D., ROCCI, L., LOUPAKIS, F., CORREALE, P., ADDEO, R., ZOCCOLI, A., NAPOLITANO, A., GRAZIANO, F., RUZZO, A., FALCONE, A., FRANCINI, G., DICUONZO, G. & TONINI, G. 2011. Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol*, 22, 1141-6. DOI:10.1093/annonc/mdlq550
- VON EINEM, J. C., HEINEMANN, V., VON WEIKERSTHAL, L. F., VEHLING-KAISER, U., STAUCH, M., HASS, H. G., DECKER, T., KLEIN, S., HELD, S., JUNG, A., KIRCHNER, T., HAAS, M., HOLCH, J., MICHL, M., AUBELE, P., BOECK, S., SCHULZ, C., GIESSEN, C., STINTZING, S. & MODEST, D. P. 2014. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol*, 140, 1607-14. DOI:10.1007/s00432-014-1678-3
- WASSERMAN, E., MYARA, A., LOKIEC, F., GOLDWASSER, F., TRIVIN, F., MAHJOUBI, M., MISSET, J. L. & CVITKOVIC, E. 1997. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol*, 8, 1049-51. DOI:10.1023/a:1008261821434
- WEH, H. J., WILKE, H. J., DIERLAMM, J., KLAASSEN, U., SIEGMUND, R., ILLIGER, H. J., SCHALHORN, A., KREUSER, E. D., HILGENFELD, U., STEINKE, B. & ET AL. 1994. Weekly therapy with folinic acid (FA) and high-dose 5-fluorouracil (5-FU) 24-hour infusion in pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma. A multicenter study by the Association of Medical Oncology of the German Cancer Society (AIO). *Ann Oncol*, 5, 233-7. DOI:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058799
- WILKE, H., MURO, K., VAN CUTSEM, E., OH, S. C., BODOKY, G., SHIMADA, Y., HIRONAKA, S., SUGIMOTO, N., LIPATOV, O., KIM, T. Y., CUNNINGHAM, D., ROUGIER, P., KOMATSU, Y., AJANI, J., EMIG, M., CARLES, R., FERRY, D., CHANDRAWANSA, K., SCHWARTZ, J. D., OHTSU, A. & GROUP, R. S. 2014. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15, 1224-35. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
- WONG, R., CUNNINGHAM, D., BARBACHANO, Y., SAFFERY, C., VALLE, J., HICKISH, T., MUDAN, S., BROWN, G., KHAN, A., WOTHERSPOON, A., STRIMPAKOS, A. S., THOMAS, J., COMPTON, S., CHUA, Y. J. & CHAU, I. 2011. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol*, 22, 2042-2048. DOI:10.1093/annonc/mdlq714
- XIE, R., MATHIJSSEN, R. H., SPARREBOOM, A., VERWEIJ, J. & KARLSSON, M. O. 2002. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in relation with diarrhea. *Clin Pharmacol Ther*, 72, 265-75. DOI:10.1067/mcp.2002.126741
- XU, J., MA, J., ZONG, H. T., WANG, S. Y. & ZHOU, J. W. 2014. Pharmacogenetic role of XRCC1 polymorphisms on the clinical outcome of gastric cancer patients with platinum-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res*, 13, 1438-46. DOI:10.4238/2014.March.6.2
- XUE, M. H., LI, G. Y., WU, X. J., ZHANG, C. X., ZHANG, C. F. & ZHU, K. X. 2015. Genetic variability of genes in NER pathway influences the treatment outcome of gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 8, 5563-9.

- YAMAUCHI, M., LOCHHEAD, P., MORIKAWA, T., HUTTENHOWER, C., CHAN, A. T., GIOVANNUCCI, E., FUCHS, C. & OGINO, S. 2012a. Colorectal cancer: a tale of two sides or a continuum? *Gut*, 61, 794-7. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302014
- YAMAUCHI, M., MORIKAWA, T., KUCHIBA, A., IMAMURA, Y., QIAN, Z. R., NISHIHARA, R., LIAO, X., WALDRON, L., HOSHIDA, Y., HUTTENHOWER, C., CHAN, A. T., GIOVANNUCCI, E., FUCHS, C. & OGINO, S. 2012b. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*, 61, 847-54. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300865
- YCHOU, M., BOIGE, V., PIGNON, J. P., CONROY, T., BOUCHE, O., LEBRETON, G., DUCOURTIEUX, M., BEDENNE, L., FABRE, J. M., SAINT-AUBERT, B., GENEVE, J., LASSER, P. & ROUGIER, P. 2011. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 29, 1715-21. DOI:10.1200/JCO.2010.33.0597
- YE, L. C., LIU, T. S., REN, L., WEI, Y., ZHU, D. X., ZAI, S. Y., YE, Q. H., YU, Y., XU, B., QIN, X. Y. & XU, J. 2013. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*, 31, 1931-8. DOI:10.1200/JCO.2012.44.8308
- YIN, M., YAN, J., MARTINEZ-BALIBREA, E., GRAZIANO, F., LENZ, H. J., KIM, H. J., ROBERT, J., IM, S. A., WANG, W. S., ETIENNE-GRIMALDI, M. C. & WEI, Q. 2011. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res*, 17, 1632-40. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-2169
- YU, H., WU, X., ZHANG, Y., JIN, Z., LI, G. & ZHAO, H. 2015. Genetic variability of DNA repair mechanisms influences chemotherapy outcome of gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 8, 4106-12.
- ZHANG, X., LI, J., PENG, Q., HUANG, Y., TANG, L., ZHUANG, Q., LIN, F., LIN, X., DU, K. & WU, J. 2019. Association of markers of systemic and local inflammation with prognosis of patients with rectal cancer who received neoadjuvant radiotherapy. *Cancer Manag Res*, 11, 191-199. DOI:10.2147/CMAR.S187559
- ZHAO, T., XU, Z., GU, D., WU, P., HUO, X., WEI, X., TANG, Y., GONG, W., HE, M. L. & CHEN, J. 2016. The effects of genomic polymorphisms in one-carbon metabolism pathways on survival of gastric cancer patients received fluorouracil-based adjuvant therapy. *Sci Rep*, 6, 28019. DOI:10.1038/srep28019
- ZHENG, D. L., TANG, G. D., CHEN, Y. N., ZHANG, T. & QIN, M. B. 2016. Genetic variability of ERCC1 and ERCC2 genes involved in the nucleotide excision repair pathway influences the treatment outcome of gastric cancer. *Genet Mol Res*, 15. DOI:10.4238/gmr.15027384
- ZHONG, G., LI, H. K., SHAN, T. & ZHANG, N. 2015. Genetic variability of DNA repair mechanisms in chemotherapy treatment outcome of gastric cancer patients. *Genet Mol Res*, 14, 17228-34. DOI:10.4238/2015.December.16.22
- ZHOU, J., LIU, Z. Y., LI, C. B., GAO, S., DING, L. H., WU, X. L. & WANG, Z. Y. 2015. Genetic polymorphisms of DNA repair pathways influence the response to chemotherapy and overall survival of gastric cancer. *Tumour Biol*, 36, 3017-23. DOI:10.1007/s13277-014-2936-3